

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP05/000308

International filing date: 13 January 2005 (13.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-049996  
Filing date: 25 February 2004 (25.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 10 March 2005 (10.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

19.01.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日 2004年 2月25日  
Date of Application:

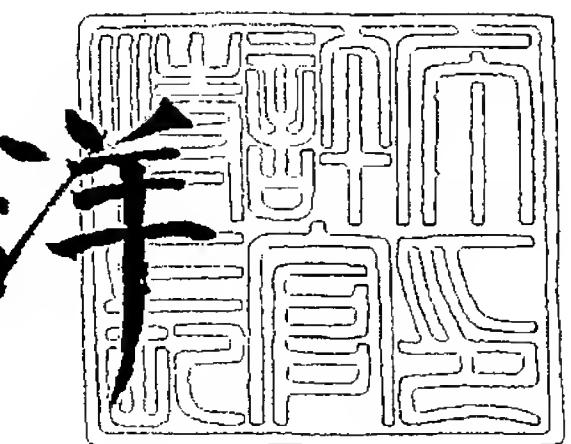
出願番号 特願2004-049996  
Application Number:  
[ST. 10/C] : [JP2004-049996]

出願人 藤沢薬品工業株式会社  
Applicant(s):

2005年 2月24日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川洋



**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** PFY-11442  
**【提出日】** 平成16年 2月25日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** A61K 51/00  
                          A61P 7/02

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内  
**【氏名】** 村上 佳裕

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内  
**【氏名】** 青木 俊明

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内  
**【氏名】** 高松 宏幸

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内  
**【氏名】** 西村 伸太郎

**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000005245  
**【氏名又は名称】** 藤沢薬品工業株式会社

**【代理人】**  
**【識別番号】** 100065248  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 野河 信太郎  
**【電話番号】** 06-6365-0718

**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 014203  
**【納付金額】** 21,000円

**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 要約書 1  
**【包括委任状番号】** 9717876

【書類名】特許請求の範囲

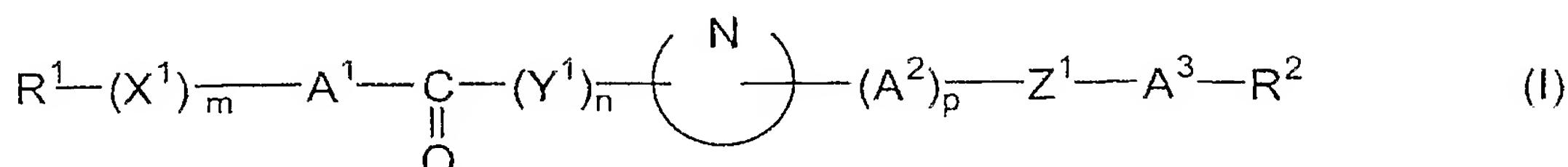
【請求項1】

糖タンパク質IIb/IIIa結合性化合物を標識化してなる物質を作用物質として含む血栓造影剤。

【請求項2】

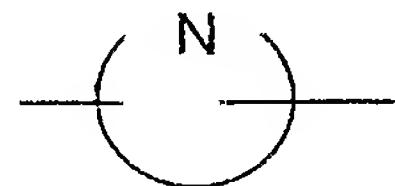
一般式(I)：

【化1】



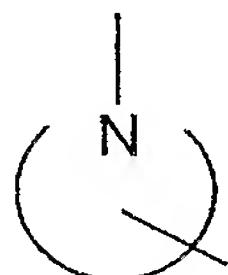
(式中、 $R^1$ は、1つ以上の置換基を有していてもよいN-含有シクロアルキル基を表し；  
 $R^2$ は、カルボキシ基または保護されたカルボキシ基を表し；  
 $A^1$ は、それぞれ1つ以上の置換基を有していてもよい低級アルキレン基、低級アルカニルエーティデン基または低級アルケニレン基を表し；  
 $A^2$ は、低級アルキレン基を表し；  
 $A^3$ は、1つ以上の置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し；

【化2】



で表される部分は、式：

【化3】



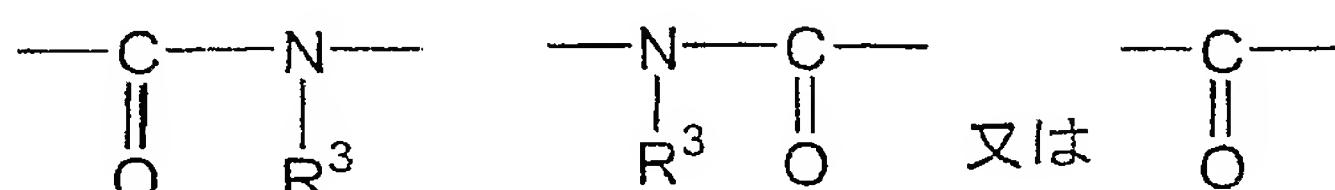
で表される、1つ以上の置換基を有していてもよいN-含有複素環式基であり；

$X^1$ は、O、SまたはNHを表し；

$Y^1$ は、NHを表し；

$Z^1$ は、

【化4】

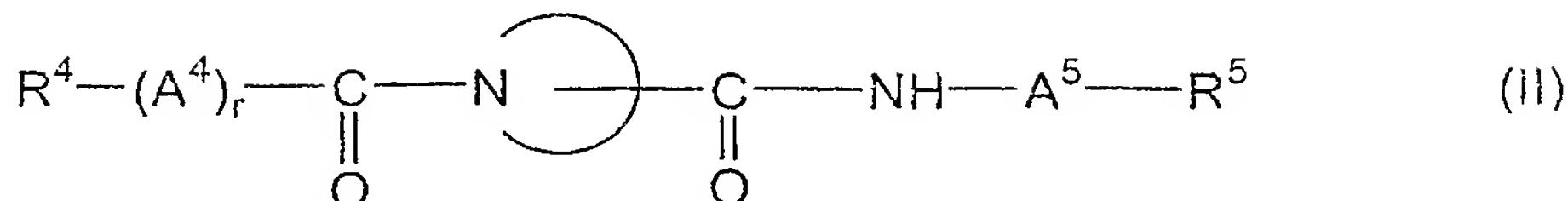


(ここで、 $R^3$ は水素原子または低級アルキル基である)を表し；

$m$ 、 $n$ および $p$ は、同一または異なって、それぞれ、0または1の整数を表す)

で表される化合物および生理的に許容されるその塩、または一般式(II)：

## 【化5】



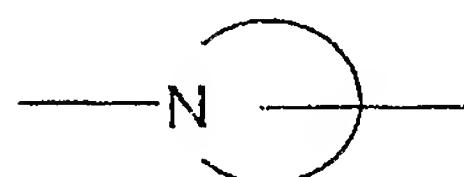
(式中、 $R^4$ は、ピペリジル基、テトラヒドロピリジル基、アゼチジニル基またはテトラヒドロイソキノリル基を表し、これらのピペリジル基、テトラヒドロピリジル基、アゼチジニル基およびテトラヒドロイソキノリル基はアミノ保護基を有していてもよい；

$R^5$ は、カルボキシ基または保護されたカルボキシ基を表し；

$A^4$ は、低級アルキレン基、低級アルカニルーアリデン基、低級アルケニレン基、シクロ(低級)アルキレン基またはアリーレン基を表し；

$A^5$ は、アリーレン基または1つ以上の置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し；

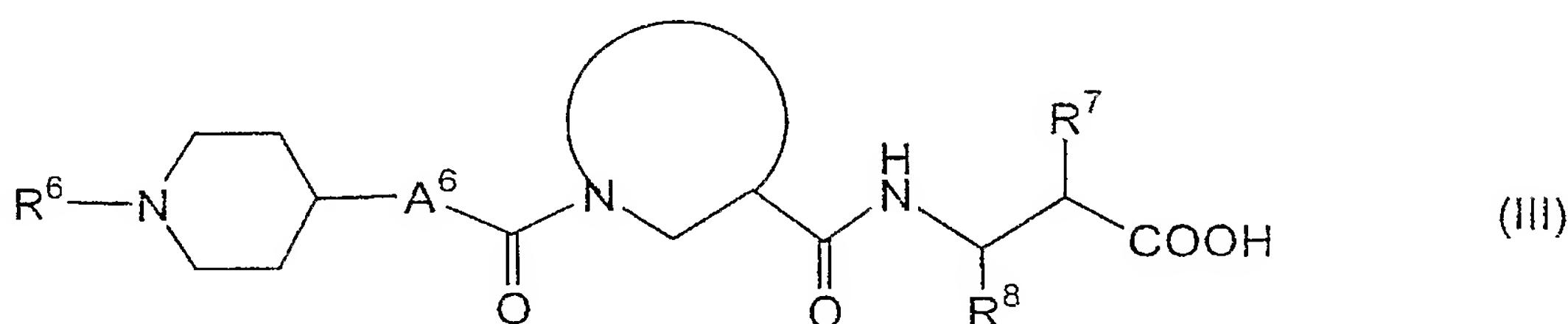
## 【化6】



で表される部分は、ピペリジンジイル基またはテトラヒドロイソキノリンジイル基を表し；  
； $r$ は、0または1の整数を表す)

で表される化合物および生理的に許容されるその塩、または一般式(III)：

## 【化7】



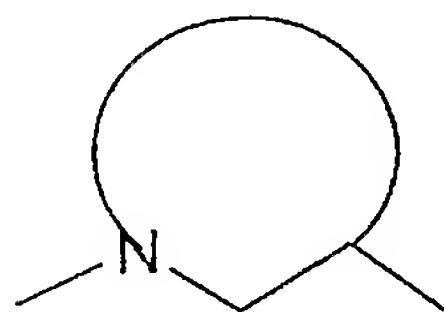
(式中、 $R^6$ は、水素原子またはアミノ保護基を表し；

$A^6$ は、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を表し；

$R^7$ は、水素原子；またはアミノ、低級アルカノイルアミノ、アル(低級)アルコキシカルボニルアミノ、アリール、アロイルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、アル(低級)アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシもしくはヒドロキシ(これらのうち、アリールおよびアロイルアミノはさらにカルボキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ、アリールもしくはシクロ(低級)アルキルで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；低級アルケニルオキシカルボニル基；ジ(低級)アルキルアミノスルホニル基；低級アルコキシで置換されていてもよいシクロアルカノイル基；( $C_3 \sim C_6$ )アルコキシ、カルバモイル(低級)アルコキシ、N-(低級)アルキルカルバモイル(低級)アルコキシ、N,N-ジ(低級)アルキルカルバモイル(低級)アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシ(低級)アルコキシ、アル(低級)アルコキシ、低級アルコキシカルボニル(低級)アルコキシ、シクロ(低級)アルコキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、シクロ(低級)アルキル(低級)アルコキシ、低級アルカノイルアミノもしくは低級アルキルカルバモイルで置換されていてもよいアロイル基；アリールオキシカルボニル基；ヘテロサイクリカルボニル基；保護されたカルボキシカルボニル基ならびにヘテロサイクリカルボニル基からなる群から選択されるアシリル基で置換されていてもよいアミノ基を表し；

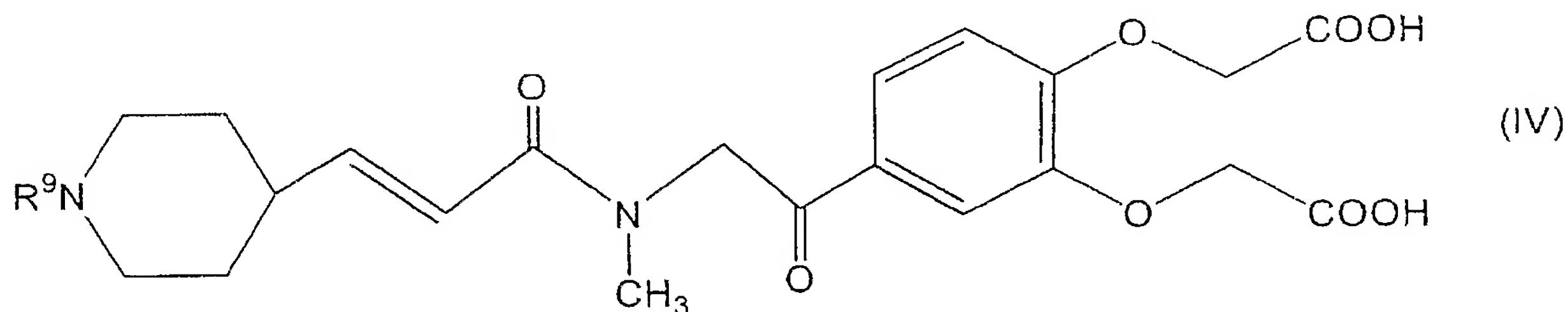
$R^8$ は、水素原子または1つ以上のヒドロキシおよび／または低級アルコキシで置換され  
ていてもよいアリールもしくはアラルキル基を表し；  
式：

【化8】



で表される部分は、2価のN-含有6～8員の複素環式基を表す)  
で表される化合物および生理的に許容されるその塩、または一般式(IV)：

【化9】



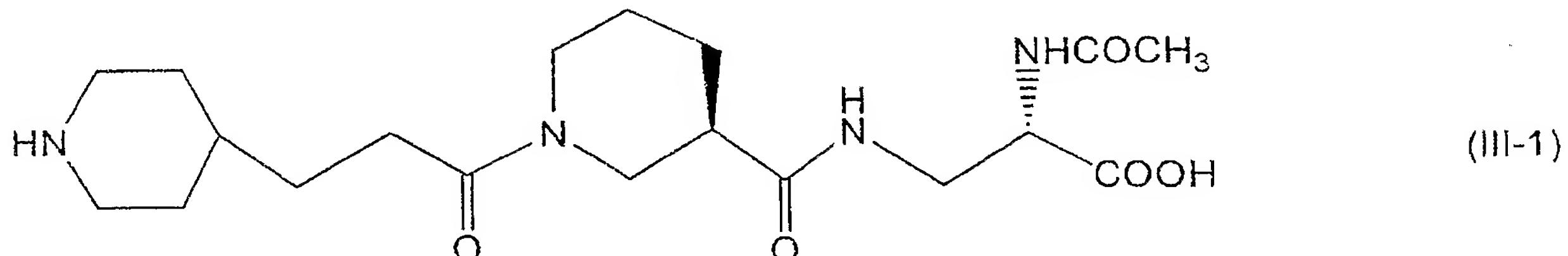
(式中、 $R^9$ は水素原子またはアミノ保護基を表す)

で表される化合物および生理的に許容されるその塩から選択される、糖タンパク質I I b  
／I I I a結合性化合物を標識化してなる物質を作用物質として含む血栓造影剤。

【請求項3】

前記糖タンパク質I I b／I I I a結合性化合物が、式(III-1)：

【化10】



で表される化合物または生理的に許容されるその塩である請求項2に記載の血栓造影剤。

【請求項4】

前記糖タンパク質I I b／I I I a結合性化合物が、陽電子放出同位元素により標識化  
してなるものである請求項1～3のいずれか1つに記載の血栓造影剤。

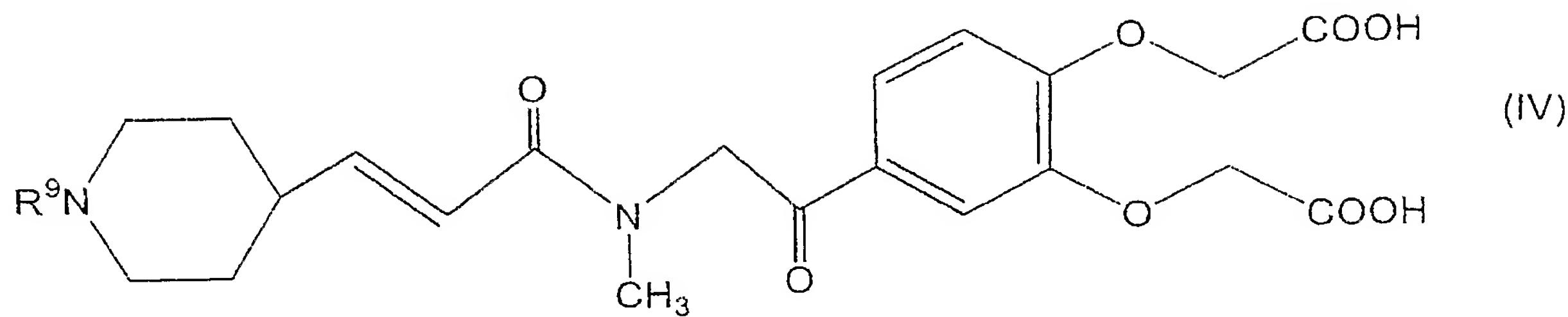
【請求項5】

前記糖タンパク質I I b／I I I a結合性化合物が、 $^{11}C$ により標識化してなるもので  
ある請求項1～4のいずれか1つに記載の血栓造影剤。

【請求項6】

一般式(IV)：

## 【化11】



(式中、R<sup>9</sup>は水素原子またはアミノ保護基を表す)  
で表される化合物および生理的に許容されるその塩。

## 【請求項7】

請求項1～5のいずれか1つに記載の血栓造影剤を哺乳動物に投与し、血栓に局在化した標識を検出する工程を含むことを特徴とする血栓の検出方法。

## 【請求項8】

前記検出する工程が、陽電子放射型断層撮影法を用いて行われる請求項7に記載の検出方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】血栓造影剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖タンパク質(GP)IIb/IIIa結合性化合物を含む血栓造影剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

血管内で引き起こされる病的血栓形成は、心筋梗塞、脳梗塞、末梢神経循環障害等の虚血性疾患の発症原因であるが、実際には病態において血栓形成の経時変化、分布についてはあまり知られていない。それは、今日まで血栓形成を定量的に感度良くとらえる造影法が確立されていないことが要因である。このような造影法が確立されれば、脳梗塞薬の薬効評価、抗血栓剤等の薬剤の効果が期待できる新しい病態の探索等にきわめて有用な方法になり得ると考えられる。

【0003】

血栓造影に関する研究としては、放射性テクネチウム(<sup>99m</sup>Tc)で標識したペプチドP280を用いた深部静脈血栓症患者における血栓の造影(非特許文献1)、<sup>99m</sup>Tcで標識した活性血小板レセプター結合ペプチドを用いたイヌ静脈血栓の造影(非特許文献2)、放射性ヨウ素(<sup>125</sup>I)で標識したタンパク質を用いたイヌ深部静脈血栓の造影(非特許文献3)等の報告がある。

すなわち、アデノシンジホスフェート(ADP)誘導血小板凝集阻害試験において、IC<sub>50</sub>=0.087 μMを示す標識したペプチドまたはIC<sub>50</sub>=0.079 μM±0.017 μMを示す標識したペプチドを用いて血栓の造影を行い得ることが知られている(非特許文献1および非特許文献2)。また、ADPで活性化した血小板に結合性を示す標識したタンパク質を用いて血栓の造影を行ない得ることも知られている(非特許文献3)。

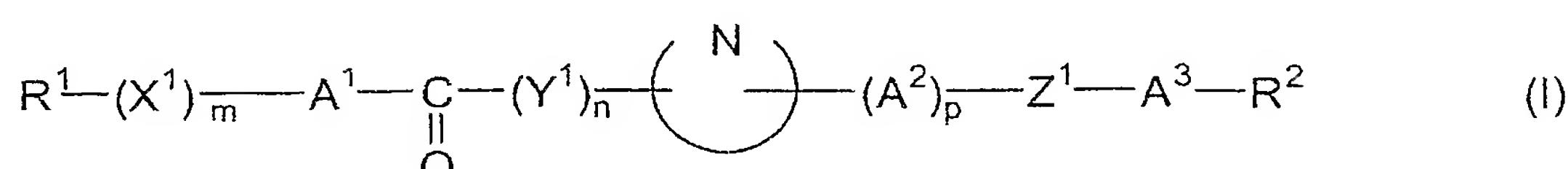
【0004】

血栓の主たる構成成分は血小板であり、その膜上にはGP IIb/IIIaが存在する。GP IIb/IIIaは、血小板および血小板産生細胞にしか発現しておらず、血流中に静止型GP IIb/IIIaが存在し、血栓形成部位に活性型GP IIb/IIIaが特異的に存在することが知られている。GP IIb/IIIaは、接着性タンパク質フィブリノゲン(フィブリンの前駆体)、フィブロネクチン、フォン・ヴィルブランド因子、ヴィトロネクチンのレセプターとして機能し、血栓形成に重要な役割を果たしている。

【0005】

一方、フィブリノゲン受容体アンタゴニストとして、一般式(I)：

【化1】



【0006】

(式中、R<sup>1</sup>は、1つ以上の置換基を有していてもよいN-含有シクロアルキル基を表し；R<sup>2</sup>は、カルボキシ基または保護されたカルボキシ基を表し；A<sup>1</sup>は、それぞれ1つ以上の置換基を有していてもよい低級アルキレン基、低級アルカニルーアリデン基または低級アルケニレン基を表し；A<sup>2</sup>は、低級アルキレン基を表し；A<sup>3</sup>は、1つ以上の置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し；

【0007】

【化2】

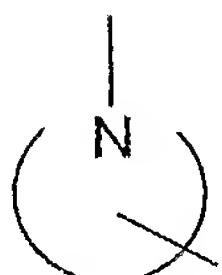


【0008】

で表される部分は、式：

【0009】

【化3】



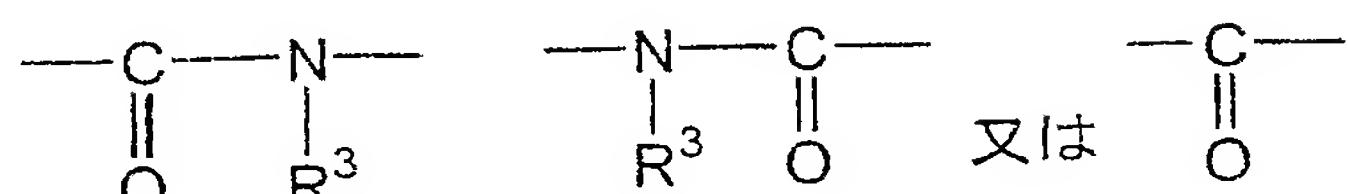
【0010】

で表される、1つ以上の置換基を有していてもよいN-含有複素環式基であり；

X<sup>1</sup>は、O、SまたはNHを表し；Y<sup>1</sup>は、NHを表し；Z<sup>1</sup>は、

【0011】

【化4】



【0012】

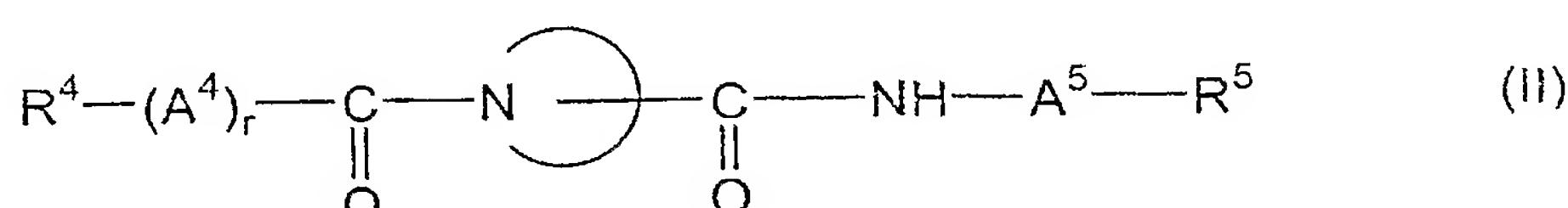
(ここで、R<sup>3</sup>は水素原子または低級アルキル基である)を表し；

m、nおよびpは、同一または異なって、それぞれ、0または1の整数を表す)

で表される化合物、一般式(I I)：

【0013】

【化5】

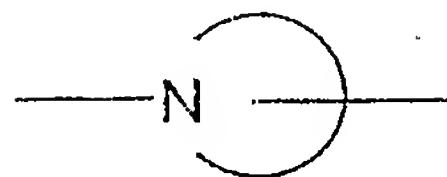


【0014】

(式中、R<sup>4</sup>は、ピペリジル基、テトラヒドロピリジル基、アゼチジニル基またはテトラヒドロイソキノリル基を表し、これらのピペリジル基、テトラヒドロピリジル基、アゼチジニル基およびテトラヒドロイソキノリル基はアミノ保護基を有していてもよい；R<sup>5</sup>は、カルボキシ基または保護されたカルボキシ基を表し；A<sup>4</sup>は、低級アルキレン基、低級アルカニル-1-イリデン基、低級アルケニレン基、シクロ(低級)アルキレン基またはアリーレン基を表し；A<sup>5</sup>は、アリーレン基または1つ以上の置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し；

【0015】

## 【化6】



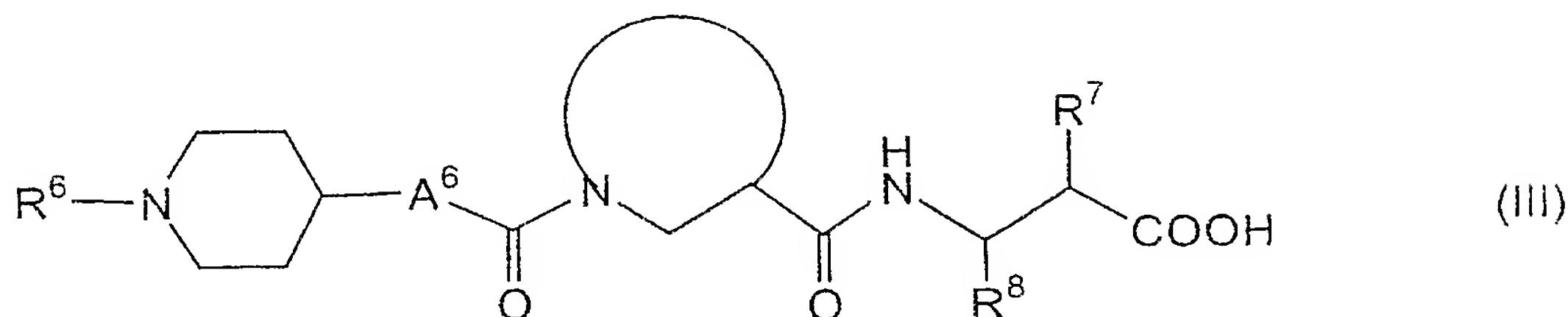
## 【0016】

で表される部分は、ピペリジンジイル基またはテトラヒドロイソキノリンジイル基を表し；  
；rは、0または1の整数を表す）

で表される化合物、一般式（III）：

## 【0017】

## 【化7】



## 【0018】

（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子またはアミノ保護基を表し；

A<sup>6</sup>は、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を表し；

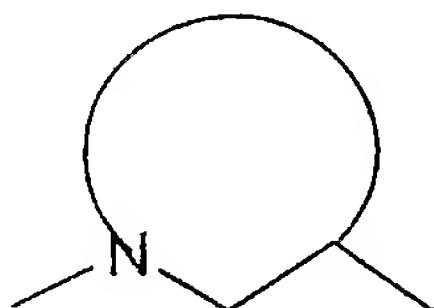
R<sup>7</sup>は、水素原子；またはアミノ、低級アルカノイルアミノ、アル（低級）アルコキシカルボニルアミノ、アリール、アロイルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、アル（低級）アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシもしくはヒドロキシ（これらのうち、アリールおよびアロイルアミノはさらにカルボキシ、低級アルコキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい）で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ、アリールもしくはシクロ（低級）アルキルで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；低級アルケニルオキシカルボニル基；ジ（低級）アルキルアミノスルホニル基；低級アルコキシで置換されていてもよいシクロアルカノイル基；（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシ、カルバモイル（低級）アルコキシ、N-（低級）アルキルカルバモイル（低級）アルコキシ、N,N-ジ（低級）アルキルカルバモイル（低級）アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、カルボキシカルバモイル（低級）アルコキシ、アル（低級）アルコキシ、低級アルコキシカルボニル（低級）アルコキシ、シクロ（低級）アルコキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、シクロ（低級）アルキル（低級）アルコキシ、低級アルカノイルアミノもしくは低級アルキルカルバモイルで置換されていてもよいアロイル基；アリールオキシカルボニル基；ヘテロサイクリカルカルボニル基；保護されたカルボキシカルボニル基ならびにヘテロサイクリルオキシカルボニル基からなる群から選択されるアシリル基で置換されていてもよいアミノ基を表し；

R<sup>8</sup>は、水素原子または1つ以上のヒドロキシおよび/または低級アルコキシで置換されていてもよいアリールもしくはアラルキル基を表し；

式：

## 【0019】

## 【化8】



**【0020】**

で表される部分は、2価のN-含有6～8員の複素環式基を表す)

で表される化合物等が知られている(特許文献1～4)。

これらの化合物は、GPIIb/IIIa拮抗剤として血栓形成の予防等に有効であることは知られていたが、血栓造影剤として用い得ることは知られていなかった。

【特許文献1】国際公開第95/08536号パンフレット

【特許文献2】国際公開第96/29309号パンフレット

【特許文献3】国際公開第97/33869号パンフレット

【特許文献4】国際公開第01/60813号パンフレット

【非特許文献1】ムトー(Muto P.)ら、「核医学ジャーナル」("The Journal of Nuclear Medicine")、1995、第36巻、p.1384～1391

【非特許文献2】リスター・ジェームス(Lister-James L.)ら、「核医学ジャーナル」("The Journal of Nuclear Medicine")、1996、第37巻、p.775～781

【非特許文献3】ナイト(Knight L. C.)ら、「スロンブ・ヘモスト」("Thromb Haemost")、1998、第80巻、p.845～851

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0021】**

この発明は、血栓に特異的に結合することができ、バックグラウンドノイズを低下させ、血栓造影の解像度を向上させることができる血栓造影剤、およびそれを用いた血栓の検出方法を提供することを課題としている。

**【課題を解決するための手段】****【0022】**

本発明は、上記の一般式(I)～(IV)で表される化合物および生理的に許容されるそれらの塩から選択される、GPIIb/IIIa結合性化合物を標識化してなる物質を作用物質として含む血栓造影剤を提供するものである。

**【0023】**

本発明は、また、上記の一般式(IV)で表される化合物および生理的に許容されるその塩を提供するものである。

本発明は、さらに、上記の血栓造影剤を哺乳動物に投与し、血栓に局在化した標識を検出する工程を含む血栓の検出方法をも提供するものである。

**【発明の効果】****【0024】**

本発明の血栓造影剤は、血栓に特異的に結合することができることから、バックグラウンドが少なく解像度を向上させた血栓の造影を行うことが可能であるという効果を奏する。

。

**【0025】**

本発明は、GPIIb/IIIa結合性化合物を標識化してなる物質を作用物質として含む血栓造影剤である。

上記GPIIb/IIIa結合性化合物は、血小板表面に產生するGPIIb/IIIaに選択的に結合性を有する化合物であればよく、好ましくは、活性型GPIIb/IIIaに選択的に結合性を有する化合物である。このようなGPIIb/IIIa結合性化合物を用いることにより、血栓の主たる構成成分である血小板の膜上に存在する活性型GPIIb/IIIaに特異的に結合し、血流中に存在する静止型GPIIb/IIIaに結合性が低い血栓造影剤を得ることができる。

**【0026】**

本明細書において、GPIIb/IIIaに結合性を有する化合物としては、後記のアデノシンジホスフェート(ADP)により誘導される血小板凝集阻害活性の測定方法により

、活性化された血小板の凝集阻害が観察される化合物が好ましい。

上記のGPIIb/IIIa結合性化合物は、後記の血小板凝集阻害活性の測定結果お

およびプロスタグランジンE1(PGE1)処理血小板のフィブリノゲン粘着抑制活性の測定結果を用いて、R/A比を算出することにより、活性型GPIIb/IIIaに対する特異的結合性を判定することができる。

### 【0027】

本発明におけるGPIIb/IIIa結合性化合物は、上記の一般式(I)～(IV)で表される化合物およびそれらの生理的に許容される塩から選択される化合物であり、好ましくは、上記の式(III-1)または(IV)で表される化合物および生理的に許容されるそれらの塩である。

上記の一般式(I)で表される化合物としては、国際公開公報WO95/08536号に記載の化合物を含む。上記の一般式(II)で表される化合物としては、国際公開公報WO96/29309号に記載の化合物を含む。上記の一般式(III)で表される化合物としては、国際公開公報WO97/33869号、国際公開公報WO01/60813号および国際公開公報WO00/21932号に記載の化合物を含む。

### 【0028】

GPIIb/IIIa結合性化合物としては、また、国際公開公報WO95/25091号、国際公開公報WO97/41102号、国際公開公報WO99/21832号に記載の化合物等を用いてもよい。

従って、上記の一般式(I)～(III)の化合物の詳細については、ここに参考文献として組み込まれるこれらの特許文献を参照されたい。

因みに、アミノ保護基としては、通常のアミノ保護基を用いることができ、アセチル、ベンジプロピオニル等の低級アルカノイル基；ベンゾイル、ナフトイル等のアロイル基；ベンジル、4-ニトロベンジル、フェネチル、1-フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等の置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル基；tert-ブチルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル等のアル(低級)アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

### 【0029】

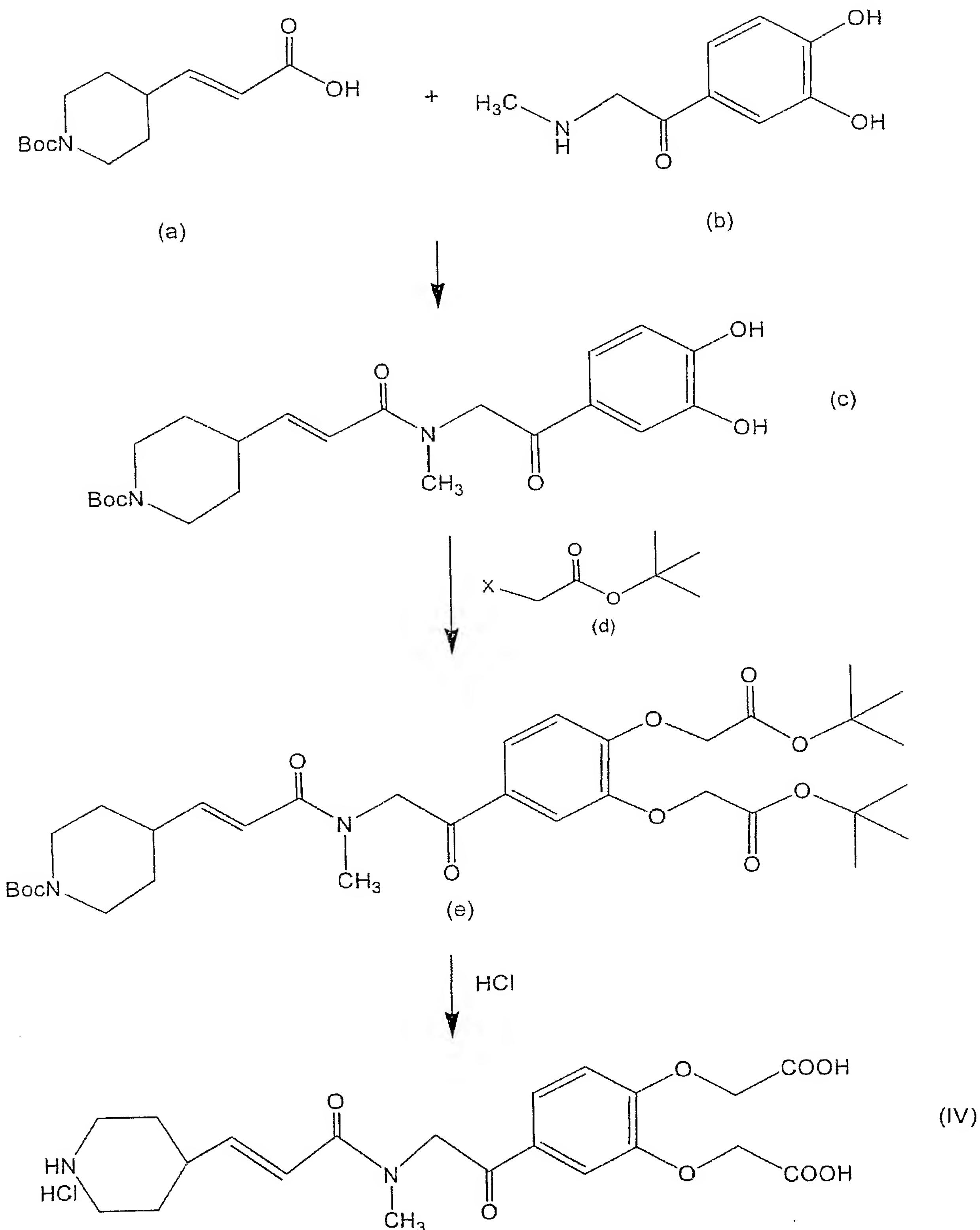
また、一般式(I)～(IV)の化合物の生理的に許容される塩としては、通常の非毒性な生理的に許容される塩であればよく、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、アンモニウムとの塩；有機カルボニル、ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノ塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等の有機アミンとの塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸付加塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機カルボン酸またはスルホ酸；アルギニン、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

### 【0030】

本発明におけるGPIIb/IIIa結合性化合物のうち、一般式(IV)で表される化合物は、例えば、次に示す方法により製造することができる。

### 【0031】

【化9】



(式中、Xは、ハロゲン原子を表す)

【0032】

式(a)の化合物と式(b)の化合物との反応は、適切な縮合剤の存在下で行うことが好ましい。上記縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、DCC(ジシクロヘキシリカルボジイミド)等を用いることができ、中でも、

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩が好ましい。

### 【0033】

式(d)において、Xで表されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子のいずれでもよいが、臭素原子が好ましい。

式(c)の化合物と(d)の化合物との反応は、適切な触媒の存在下で行うことが好ましい。触媒としては、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等を用いることができる。

このようにして得られる式(e)の化合物における保護基の脱離は、常法により、例えば化合物(e)を塩酸で処理することにより、化合物(IV)へ導くことができる。

### 【0034】

本発明におけるGPIIb/IIIa結合性化合物は、標識化してなるものである。標識化としては、生理的に許容されるものであればよく、そのようなものとしては、放射性標識、蛍光標識、常磁性標識等が挙げられる。GPIIb/IIIa結合性化合物は、放射性標識により標識化してなるものが好ましい。放射性標識としては、陽電子放射型断層撮影法により検出することができるものが好ましく、<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F等の陽電子放出同位元素により標識してなるものが好ましい。

GPIIb/IIIa結合性化合物を標識する方法としては、従来公知の標識方法を用いることができる。例えば<sup>11</sup>Cにより標識する方法としては、[<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>Iを用いたメチル化方法等を用いることができる。このような方法により、上記の(I)～(IV)で表される化合物およびそれらの生理的に許容される塩を任意に標識することができる。

### 【0035】

本発明の血栓造影剤は、さらに、生理的に許容される通常の担体、他の添加剤を含んでいてもよい。生理的に許容される担体としては、液剤、乳剤、懸濁剤等の調製に際して、通常、使用されるものを用いることができる。その他、例えば、補助剤、安定化剤、濃厚剤、着色剤等も適宜添加することができる。

本発明の血栓造影剤におけるGPIIb/IIIa結合性化合物の含量は、該血栓造影剤を用いた検出において血栓に局在化した標識を検出できる程度であればよく、用途に応じて適宜選択される。

### 【0036】

上記のようにしてなる血栓造影剤を哺乳動物に投与し、血栓に局在化した標識を検出する工程を含む血栓の検出方法もまた、本発明の一つの実施形態である。

本発明の血栓造影剤の投与量は、標識化したGPIIb/IIIa結合性化合物を検出する検出器の感度により適宜選択される。例えば、サルでは185～740MBq程度、ヒトでは185～740MBq程度となる量で投与することが好ましい。

### 【0037】

標識を検出する工程は、例えば、陽電子放射型断層撮影法を用いて行われる。陽電子放射型断層撮影法としては、例えば、標識化した物質から放出される陽電子を検出し、コンピュータ等で解析することにより生体組織の特定の生化学的性質を反映する断層画像を合成する撮影方法が挙げられる。

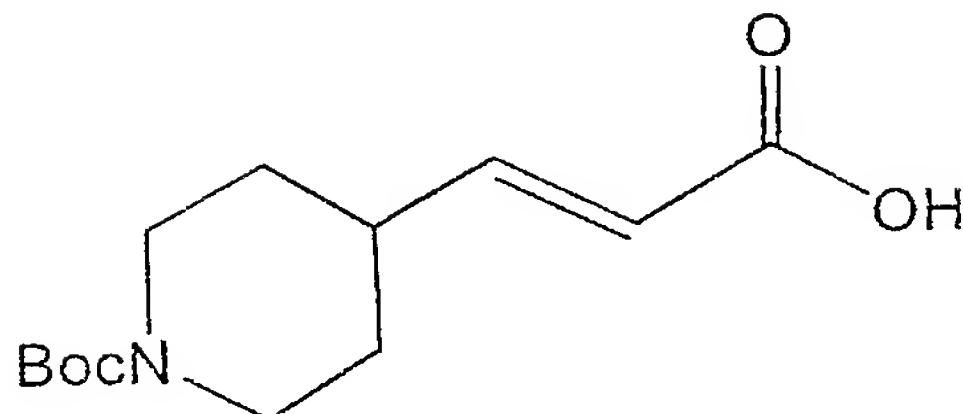
### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0038】

製造例1 2,2'-[[4-([メチル[(2E)-3-(4-ピペリジニル)-2-プロペノイル]アミノ]アセチル)-1,2-フェニレン]ビス(オキシ)]ジ酢酸塩酸塩の製造  
ジメチルホルムアミド(DMF; 2ml)中の式:

#### 【0039】

【化10】

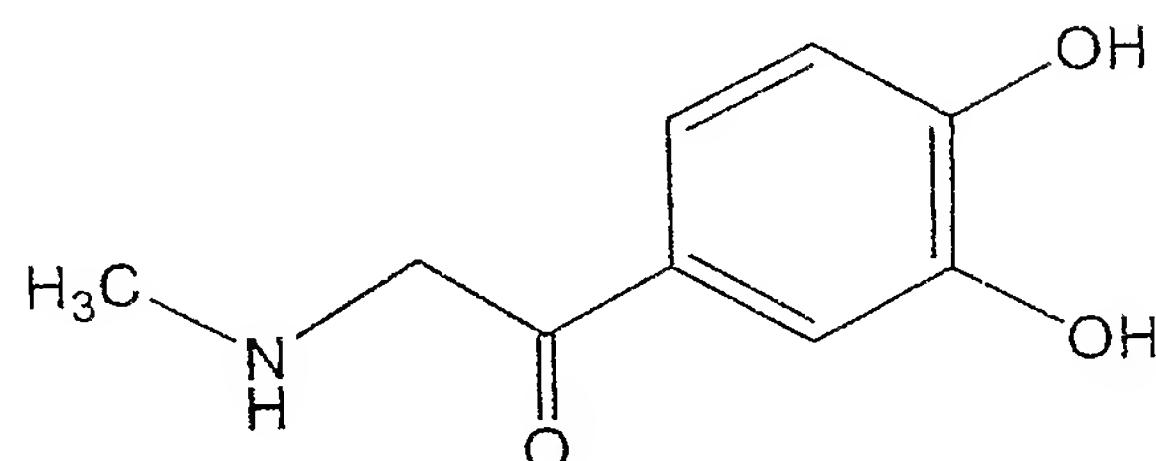


【0040】

で表される(2E)-3-[1-(tert-butylcarbamoyl)-4-piperidinyl]-4-pentenoic acid(120mg、0.47mmol)、式：

【0041】

【化11】

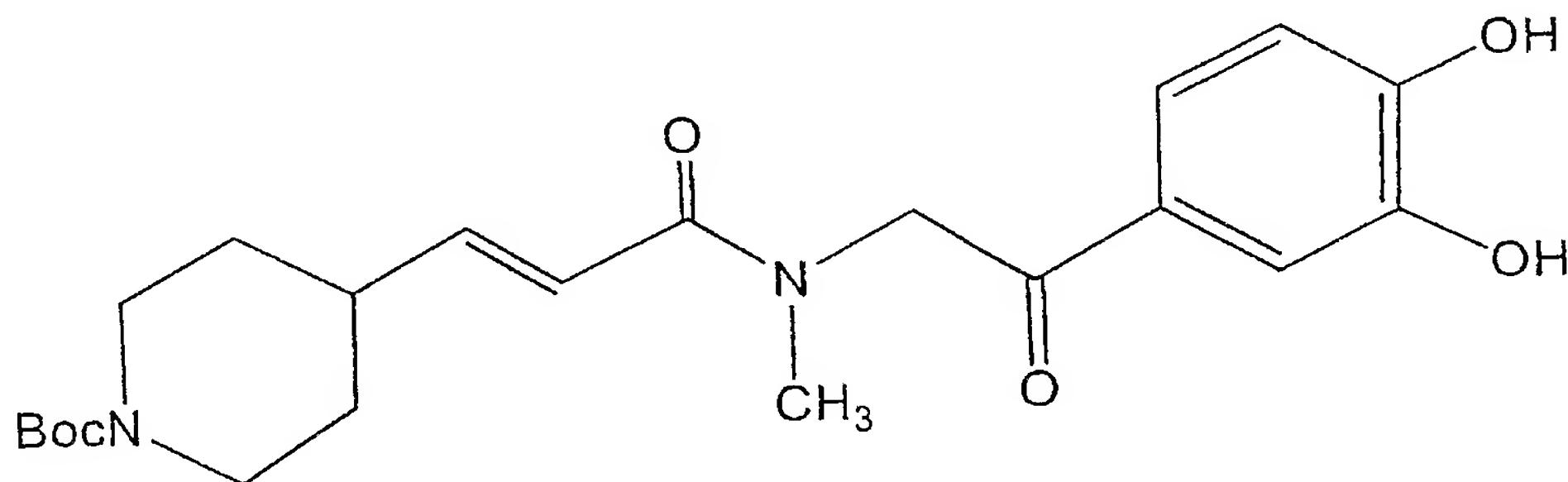


【0042】

で表される1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanon(85.2mg、0.47mmol)および1-hydroxybenzotriazole(69.9mg、0.517mmol)の溶液に、氷浴で冷却しながら1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidylchloride(WSCD·HCl; 99.1mg、0.517mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、窒素気流下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を1N HClおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム-メタノール(10:1)混液で溶出する分取薄膜シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、式：

【0043】

【化12】



【0044】

で表される4-[(1E)-3-[(2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl)(methylamino)]-3-oxo-1-propenyl]-1-piperidinylcarboxylate(131mg、66.6%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 1.33-1.45(2H,m), 1.46(9H,s), 1.70-1.82(2H,m), 2.28-2.46(1H,m), 2.71-2.84(2H,m), 2.91(3H,s), 3.49(2H,b r s), 4.06-4.22(2H,m), 4.78(2H,s), 6.37(1H,d,J=15.8Hz), 6.80(1H,d,J=8.1H)

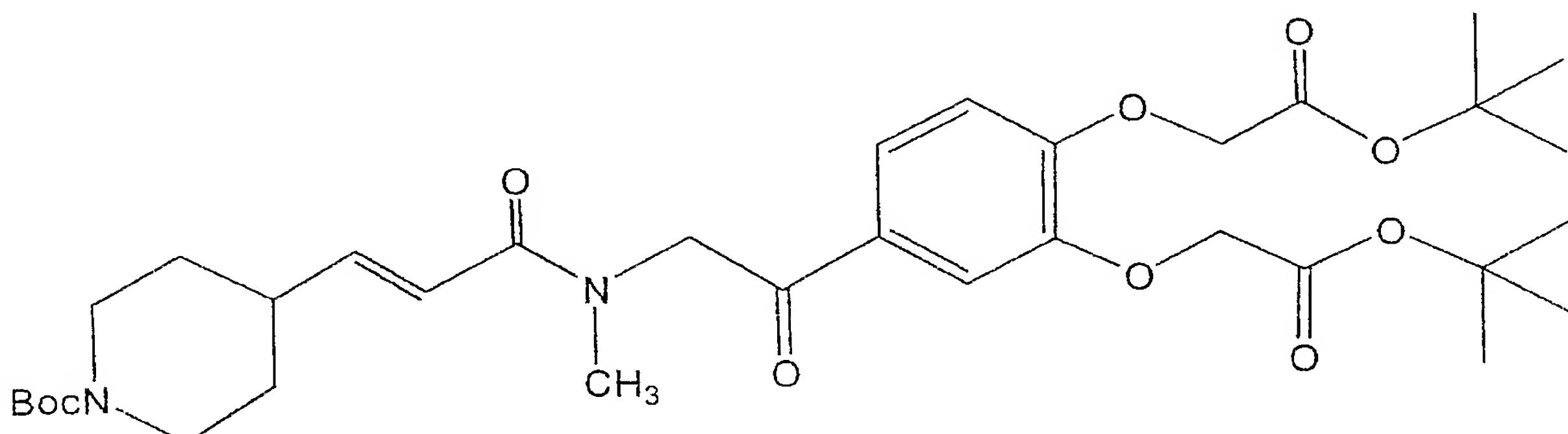
*z*), 6. 92 (1 H, d d,  $J = 15.8, 7.0$  Hz), 7. 30 (1 H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7. 36 (1 H, s); MS (ES+) m/z 419 (M+1)

## 【0045】

DMF (1.5 ml) 中の 4-[(1E)-3-[[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル](メチル)アミノ]3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシレート (125 mg, 0.299 mmol) と、*tert*-ブチルブロモアセテート (122 mg, 0.627 mmol) と、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (11 mg, 0.03 mmol) との溶液に、氷浴で冷却しながら炭酸カリウム (86.7 mg, 0.627 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 30 分間攪拌した後、減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とで分配した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム-メタノール (10:1) 混液で溶出する分取薄膜シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、式：

## 【0046】

## 【化13】



## 【0047】

で表される *tert*-ブチル 4-[(1E)-3-[[2-[3,4-ビス(2-*tert*-ブキシ-2-オキソエトキシ)フェニル]-2-オキソエチル](メチル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシレート (183 mg, 94.8 %) を油状物として得た。

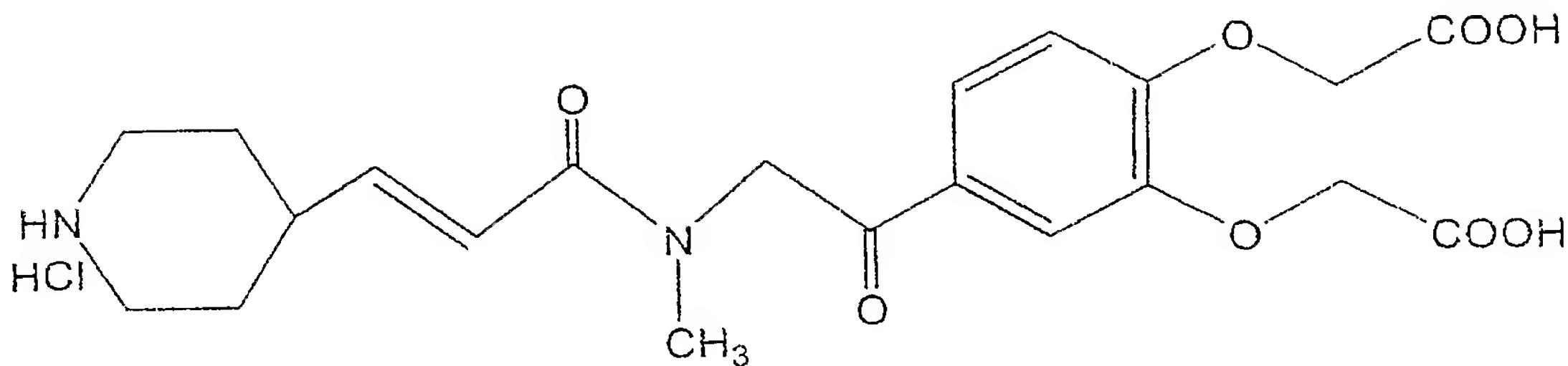
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.51 (2 H, m), 1.47 (9 H, s), 1.48 (9 H, s), 1.49 (9 H, s), 1.71-1.80 (2 H, m), 2.26-2.40 (1 H, m), 2.66-2.84 (2 H, m), 3.13 (3 H, s), 4.03-4.20 (2 H, m), 4.63 (2 H, s), 4.68 (2 H, s), 4.82 (2 H, s), 6.33 (1 H, d, J = 15.0 Hz), 6.82 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1 H, d d, J = 15.0, 8.4 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, J = 8.4 Hz); MS (ES+) m/z 647 (M+1)

## 【0048】

ジオキサン (0.5 ml) 中の *tert*-ブチル-4-[(1E)-3-[[2-[3,4-ビス(2-*tert*-ブキシ-2-オキソエトキシ)フェニル]-2-オキソエチル](メチル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシレート (5.6 mg, 8.66 μmol) の溶液に、氷浴で冷却しながらジオキサン (1.5 ml) 中の 4 N HCl を滴下した。反応混合物を 60 °C で 5 分間攪拌した後、減圧下で濃縮して、式：

## 【0049】

## 【化14】



## 【0050】

で表される  $2,2' - [[4 - ([\text{メチル}[(2E) - 3 - (\text{4-ピペリジニル}) - 2 - \text{プロペノイル}] \text{アミノ}] \text{アセチル}) - 1,2 - \text{フェニレン}] \text{ビス(オキシ)}]$  ジ酢酸塩酸塩 (3.8 mg、80.3%) を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.43 – 2.16 (4 H, m), 2.80 – 3.48 (7 H, m), 3.12 (3 x 0.5 H, s), 3.20 (3 x 0.5 H, s), 4.87 (2 H, b r s), 4.92 – 4.99 (4 H, m), 6.29 (1 H, b r d), 6.57 – 6.79 (1 H, m), 7.07 – 7.19 (1 H, m), 7.50 (1 H, b r s), 7.72 – 7.80 (1 H, m), 8.86 – 9.13 (1 H, b r s); MS (ES+) m/z 435 (M+1)

## 【0051】

製造例2 N-[(3R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-メトキシカルボニルアミノ- $\beta$ -アラニンの製造

国際公開公報WO01/60813号に記載の方法(実施例19)に従い、上記の式(I I-1)の化合物を製造した。

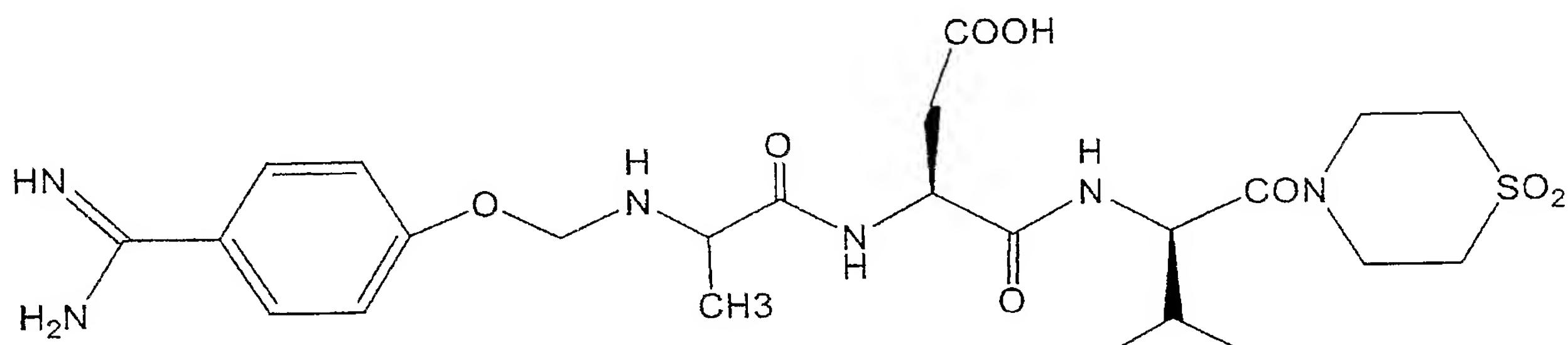
## 【0052】

製造例3

公知の方法に従い、式：

## 【0053】

## 【化15】



## 【0054】

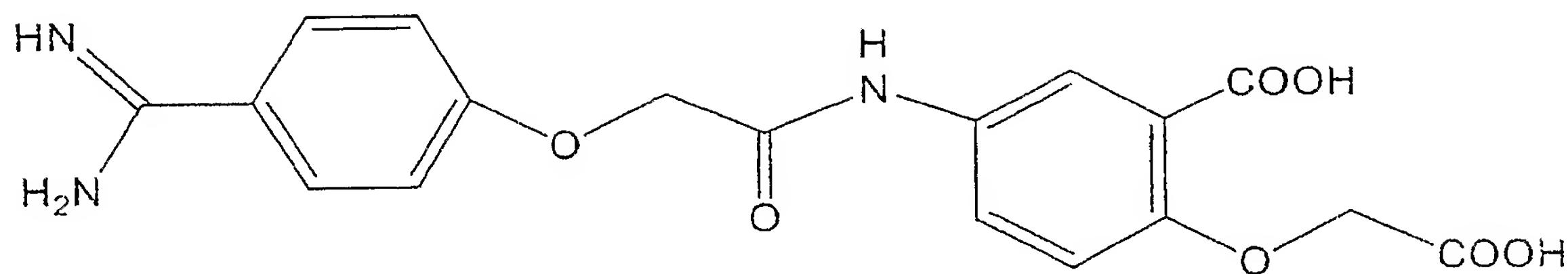
で表される化合物を製造した。

製造例4

公知の方法に従い、式：

## 【0055】

【化16】



【0056】

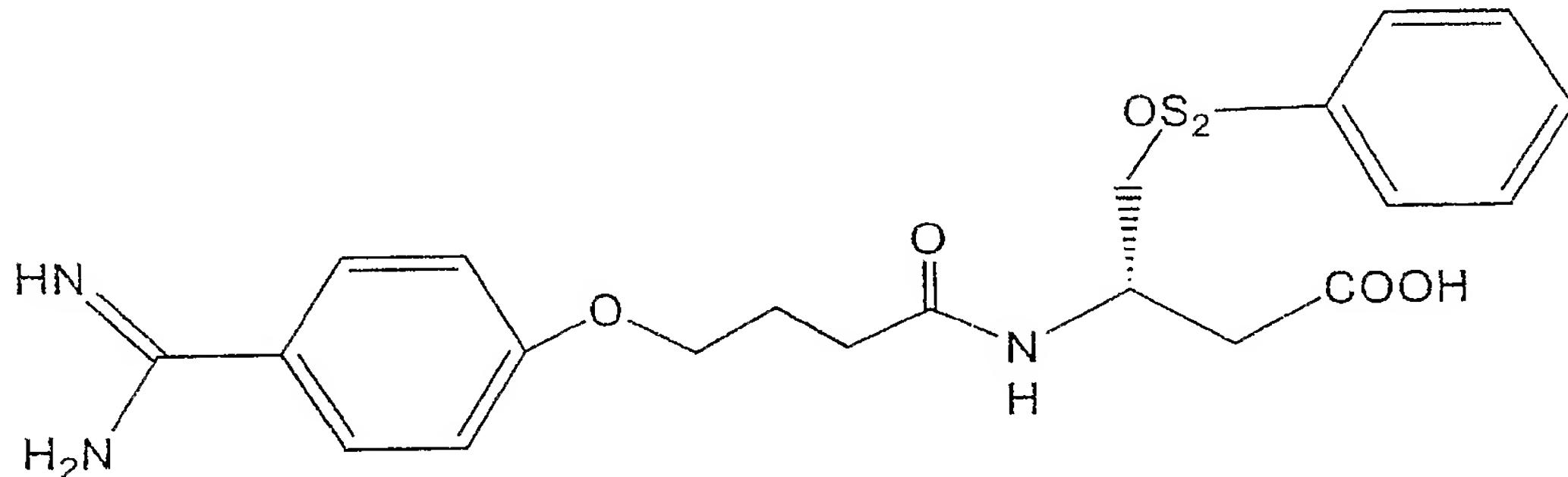
で表される化合物を製造した。

製造例5

公知の方法に従い、式：

【0057】

【化17】



【0058】

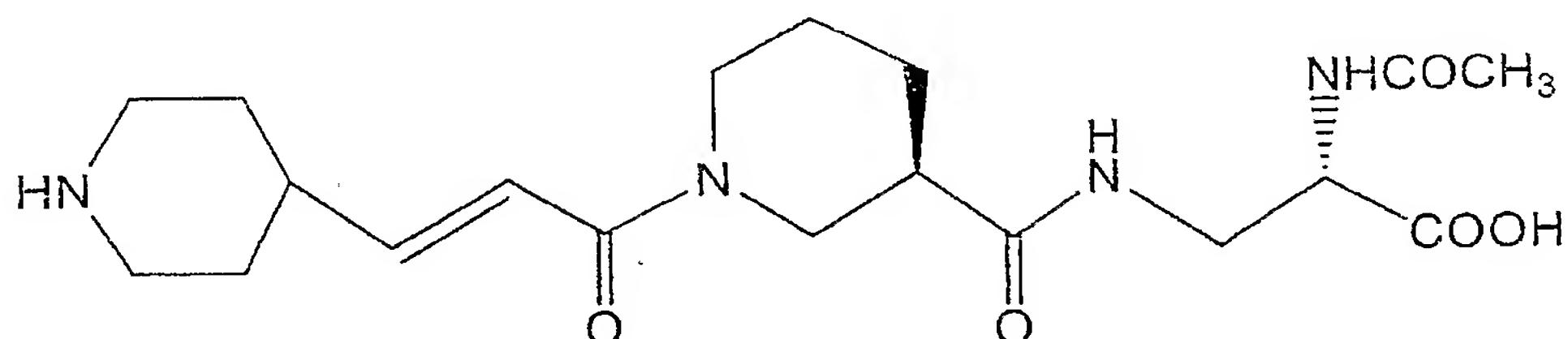
で表される化合物を製造した。

製造例6

国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0059】

【化18】



【0060】

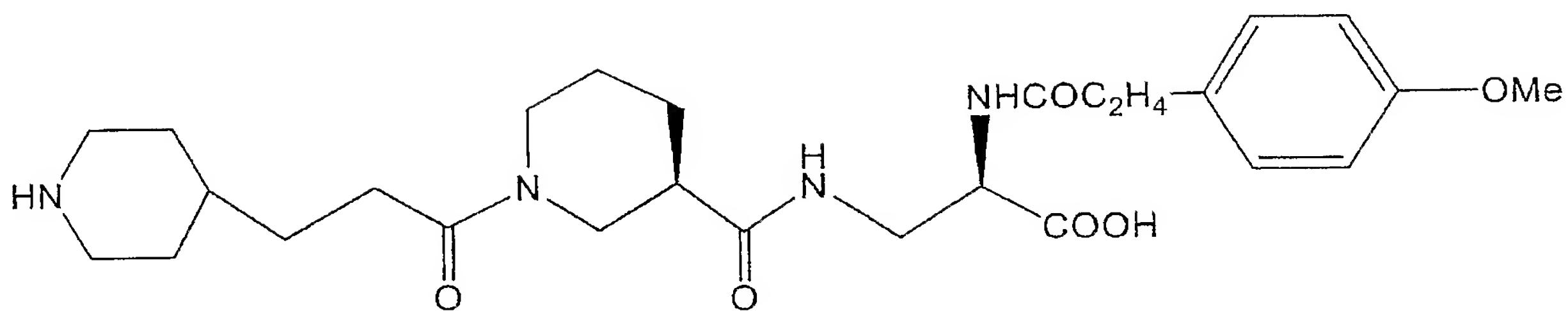
で表される化合物を製造した。

製造例7

国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0061】

【化19】



【0062】

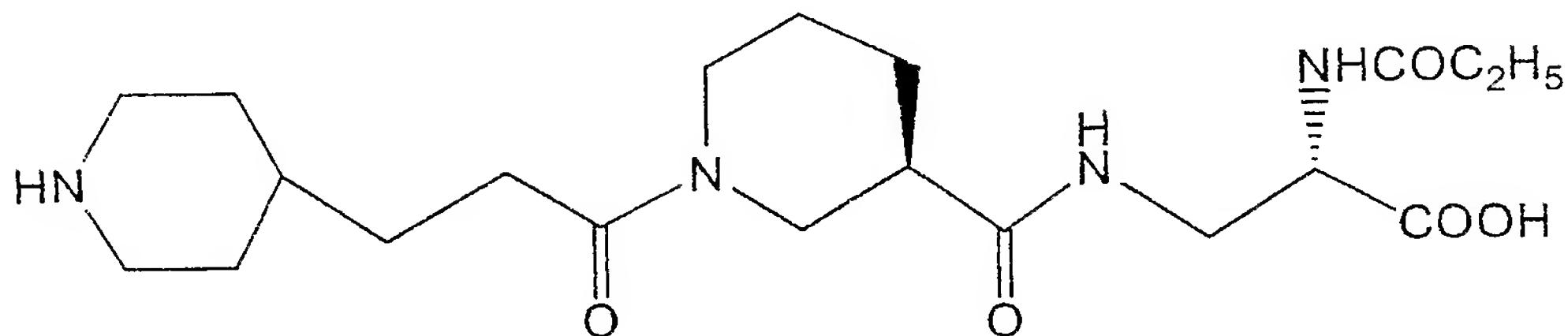
で表される化合物を製造した。

製造例8

国際公開公報WO 01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0063】

【化20】



【0064】

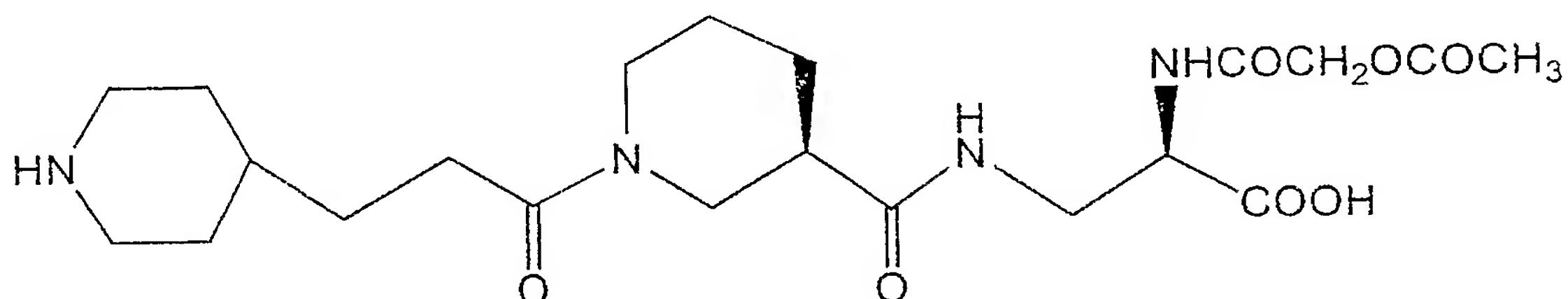
で表される化合物を製造した。

製造例9

国際公開公報WO 01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0065】

【化21】



【0066】

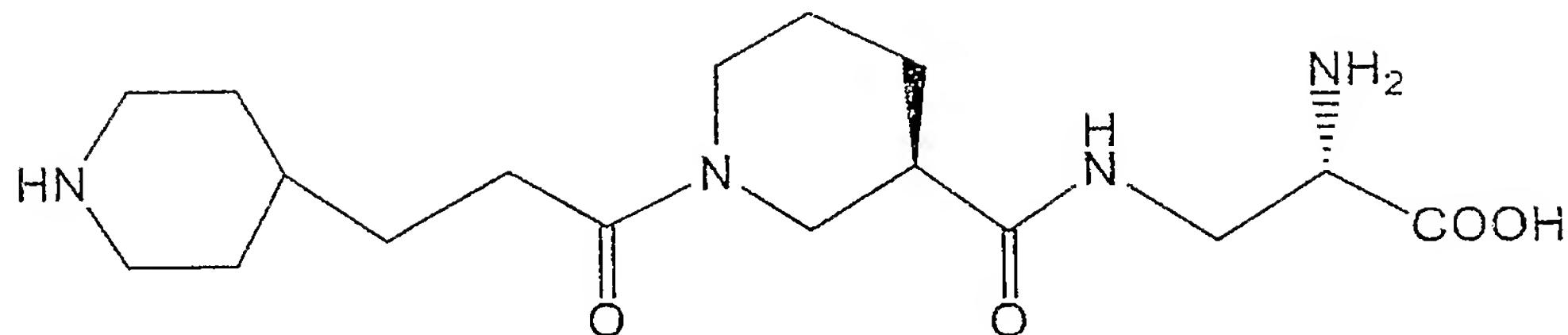
で表される化合物を製造した。

製造例10

国際公開公報WO 01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0067】

【化22】



【0068】

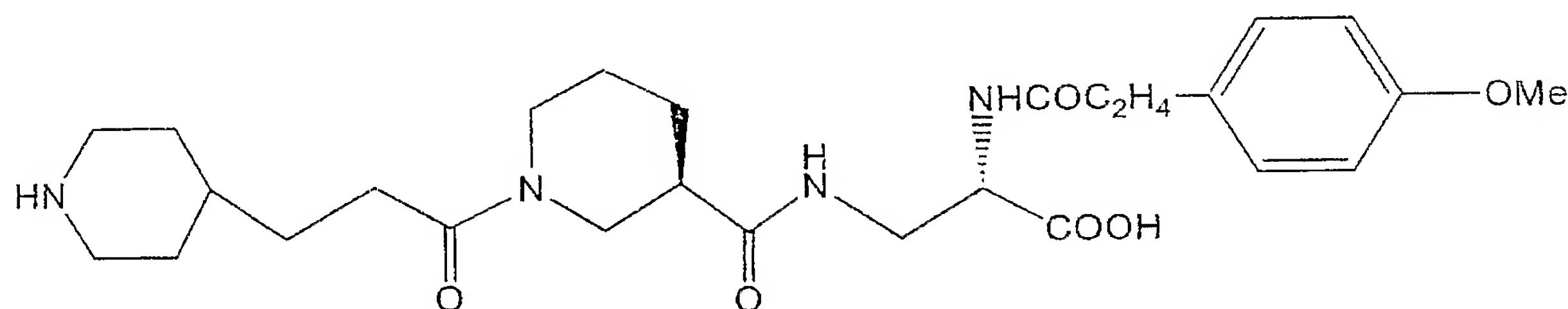
で表される化合物を製造した。

製造例11

国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0069】

【化23】



【0070】

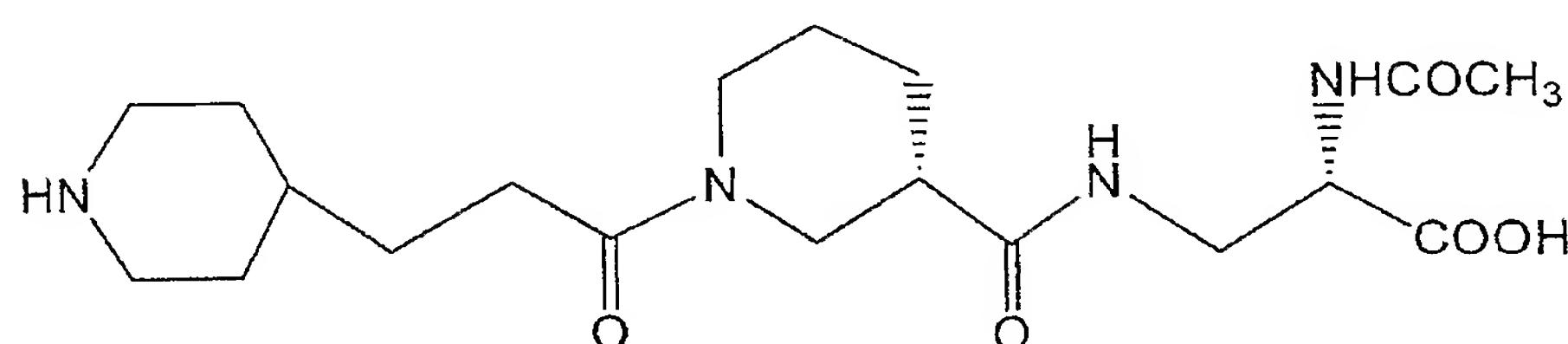
で表される化合物を製造した。

製造例12

国際公開公報01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0071】

【化24】



【0072】

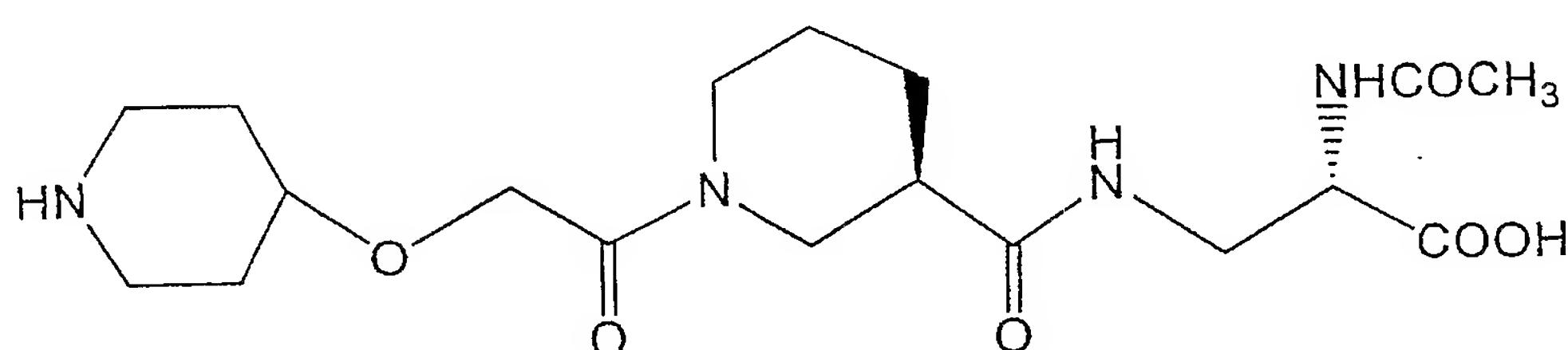
で表される化合物を製造した。

製造例13

国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0073】

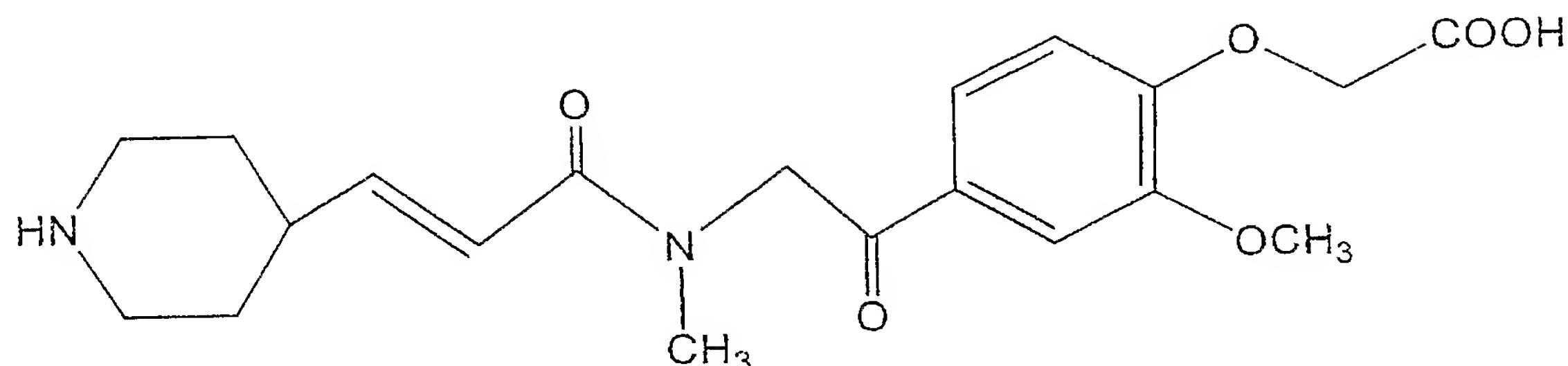
【化25】



【0074】  
で表される化合物を製造した。

製造例14  
公知の方法に従い、式：

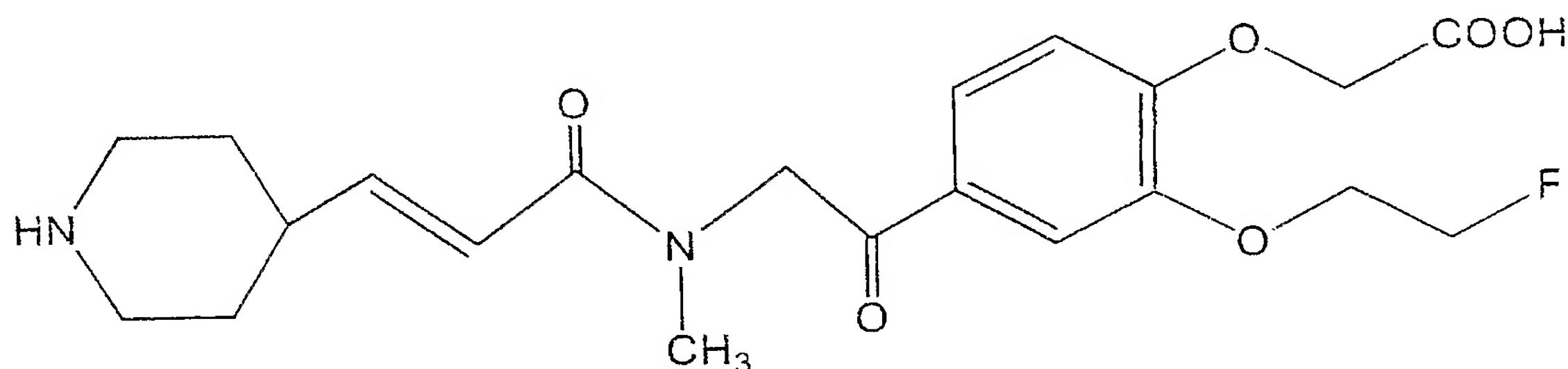
【0075】  
【化26】



【0076】  
で表される化合物を製造した。

製造例15  
公知の方法に従い、式：

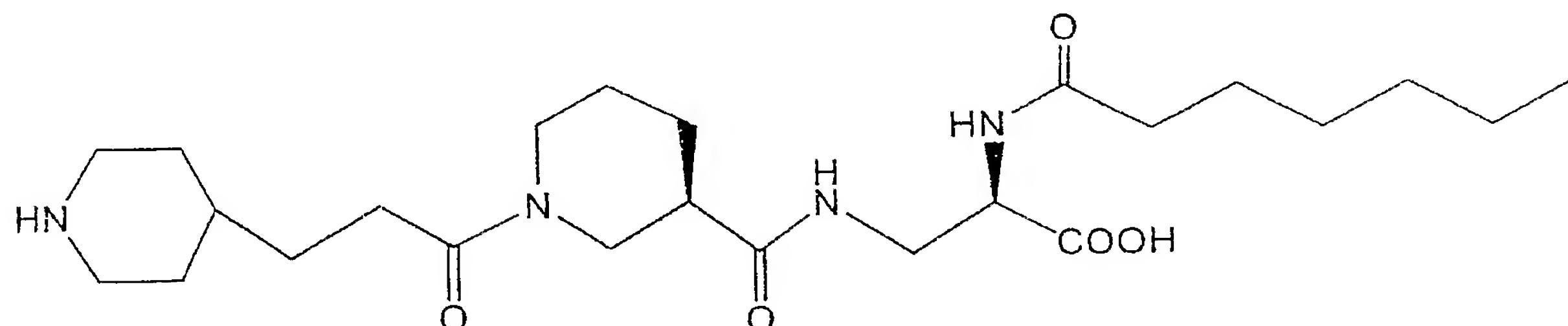
【0077】  
【化27】



【0078】  
で表される化合物を製造した。

製造例16  
国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：

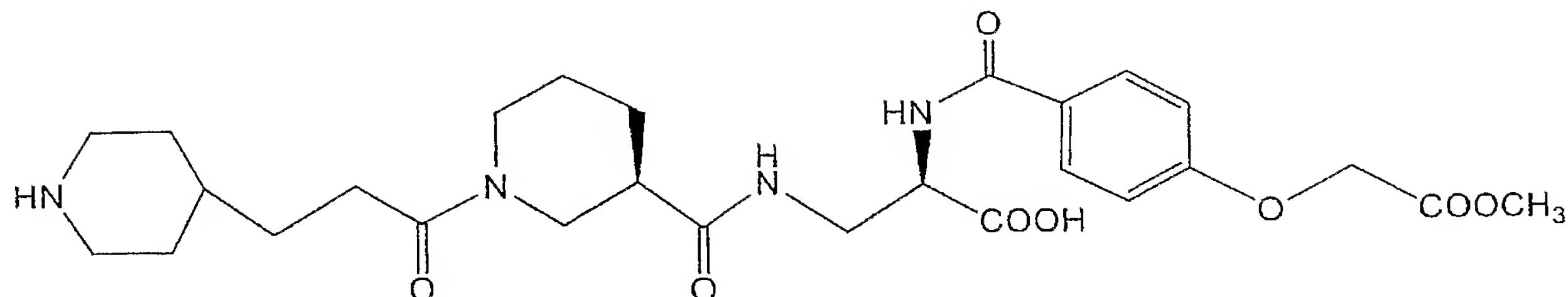
【0079】  
【化28】



【0080】  
で表される化合物を製造した。

製造例17  
国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：  
【0081】

【化29】



【0082】

で表される化合物を製造した。

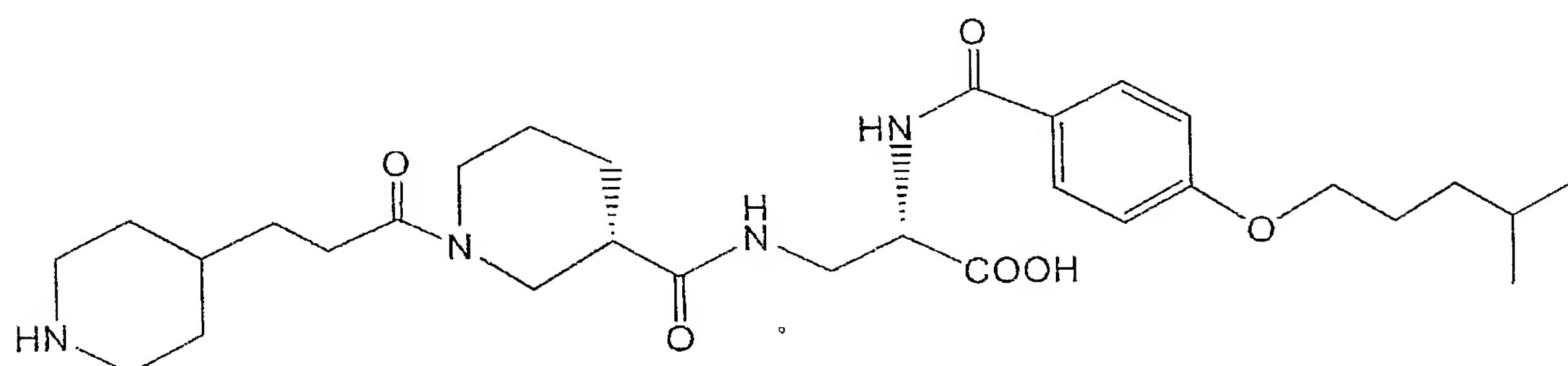
【0083】

製造例18

国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0084】

【化30】



【0085】

で表される化合物を製造した。

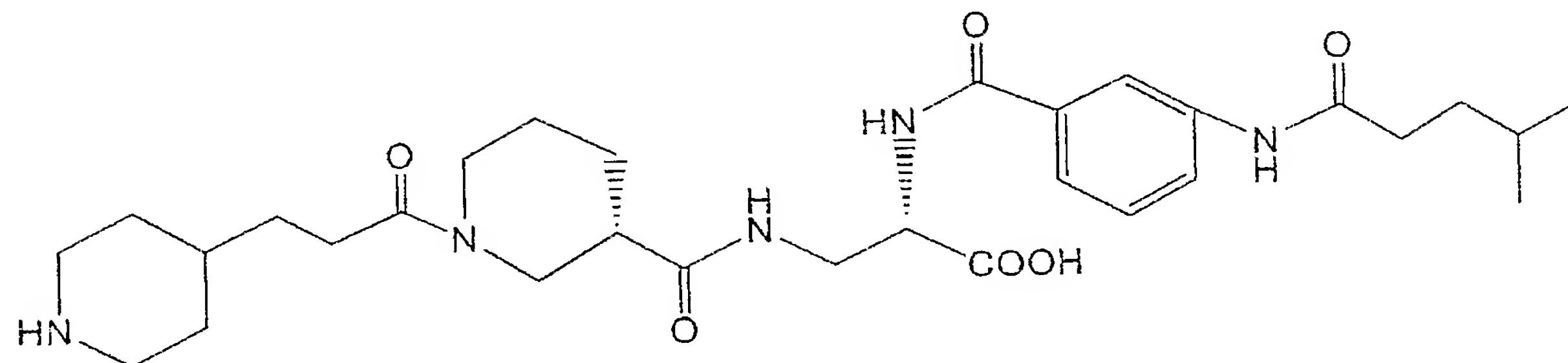
【0086】

製造例19

国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0087】

【化31】



で表される化合物を製造した。

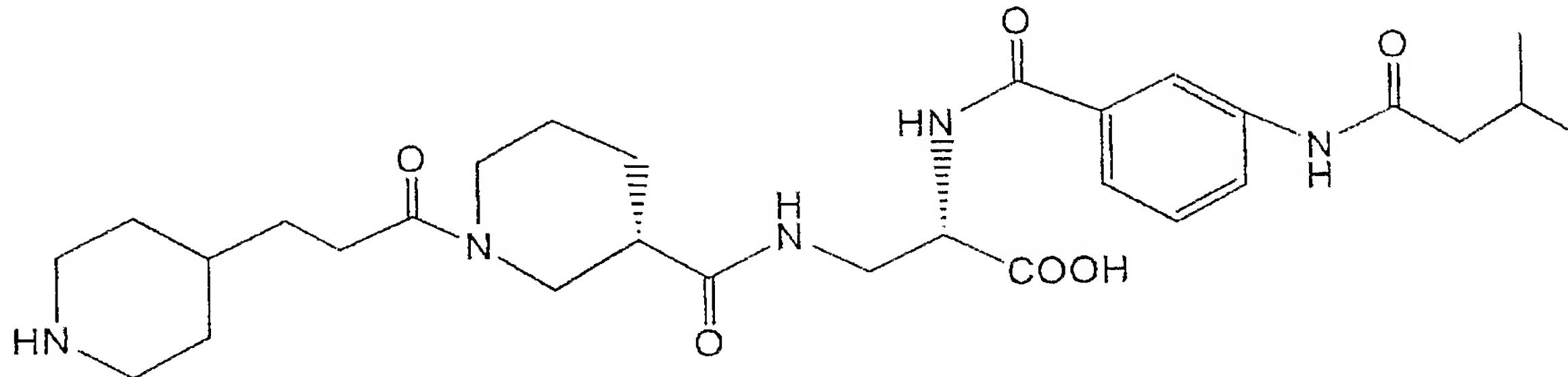
【0088】

製造例20

国際公開公報WO01/60813号に記載の方法に従い、式：

【0089】

## 【化32】



## 【0090】

で表される化合物を製造した。

## 【0091】

実施例1～20および参考例1～4

製造例1～20で製造した化合物を用いて、以下の試験を行った。また、参考例1～4として、GPIIb/IIIa結合剤として知られるヘビ毒タンパク質、エキスタチン(E chistatin)、ならびに、抗血栓症薬であるチロフィバン(Tirofiban; MK383)、ラミフィバン(Lamifiban; R044-9883)およびFK633を用いて同様に以下の試験を行った。結果を表1-1～表1-3に示す。

## 【0092】

試験1 アデノシンジホスフェート(ADP)により誘導される血小板凝集阻害活性の測定

$3 \times 10^8$ の血小板/mlを含有する血小板豊富な血漿(PR P)を人血から調製した。 $225\mu l$ のPR Pに、試験化合物の水溶液 $25\mu l$ を加え、その後 $37^\circ C$ で2分間攪拌した。その溶液に、 $5\mu l$ のADP(最終的には $2.5\mu M$ )を凝集誘導物質として加えた。凝集をアグリゴメータ(aggregometer)(NBS HEMA-TRACE R 801)を用いて測定した。試験手順としては、以下のとおりであった； PR Pの光透過度を100%にて測定した。PR Pをアグリゴメータ内、 $37^\circ C$ で2分間インキュベーションした。血小板校正した。PR Pをアグリゴメータ内、 $37^\circ C$ で2分間インキュベーションした。血小板凝集の完全な応答が得られたときにADPを添加し、光透過率の変化をPL500レコーダー(横河電機社製)によりモニターした。試験化合物の非存在下での凝集との比較により試験化合物の凝集阻害の割合を算出した。誘導物質(試験化合物)の活性をIC<sub>50</sub>値、すなわち血小板凝集を完全に阻害するのに必要な用量で表した。

試験1の値が小さいほど、活性型GPIIb/IIIaに対する試験化合物の結合性が高いことを表す。

## 【0093】

試験2 プロスタグランジンE1(PGE1)処理血小板のフィブリノゲン粘着抑制活性の測定

ヒト静脈血を採取し、クエン酸ナトリウムと混合した。全血から遠心分離により血小板豊富な血漿(PR P)を調製した。血小板を $1\mu M$  PGE1を含む調製HEPES-Tyrodeバッファー( $129 mM NaCl$ 、 $2.8 mM KC1$ 、 $0.8 mM KH_2PO_4$ 、 $8.9 mM NaHCO_3$ 、 $0.8 mM MgCl_2$ 、 $10 mM$  HEPES、 $5.5 mM$  グルコース、 $0.1\%$  BSA、pH 7.4)で洗浄した。洗浄後、 $1.0 mM CaCl_2$ 、 $1\mu M$  PGE1を含む調製HEPES-Tyrodeバッファーに血小板を懸濁し、血小板の数を調整した。

## 【0094】

粘着アッセイは以下のようにして行った； 96ウェルマイクロタイプレートを $1\mu g$ /ウェルのヒトフィブリノーゲンでコートし、次いで、プレートを $1\%$  BSAでブロックした。プレートをバッファーで洗浄した後、試験化合物またはバッファーの存在下、洗浄した血小板を各ウェルに添加し、 $37^\circ C$ で30分間インキュベーションした。その後、プレートをバッファーで3回洗浄した。 $410 nm$ においてマイクロプレートリーダーを用いて細胞の酸性ホスファターゼ活性を測定し、粘着した細胞の数を決定した。試験化

合物の非存在下での粘着と比較することにより、試験化合物で処理したサンプルの粘着阻害の割合を算出した。試験化合物の活性を IC<sub>50</sub> 値、すなわち血小板粘着を完全に阻害するのに必要な用量で表した。

試験 2 の値が大きいほど、静止型 GPIIb/IIIa に対する試験化合物の結合性が低いことを表す。

### 【0095】

試験 1 で得られた IC<sub>50</sub> 値 (A) および試験 2 で得られた IC<sub>50</sub> 値 (R) を用いて、R/A 比を算出することにより、活性型 GPIIb/IIIa に対する試験化合物の選択的結合性を評価した。

結果を、表 1-1～表 1-3 に示す。

### 【0096】

【表 1-1】

化合物の構造	A 血小板 凝集阻害 IC <sub>50</sub> (nM)	R フィブリノゲン 粘着抑制 IC <sub>50</sub> (nM)	R/A比
実施例 1		135	7900
実施例 2		53	298
実施例 3		73	1350
実施例 4		260	1630
実施例 5		80	770
実施例 6		56	434
実施例 7		35	533
実施例 8		49	1525
		59	
		5.6	
		18	
		6.3	
		9.6	
		7.8	
		15	
		11	

### 【0097】

【表1-2】

	化合物の構造	A 血小板 凝集阻害 $IC_{50}$ (nM)	R フィブリノゲン 粘着抑制 $IC_{50}$ (nM)	R/A比
実施例9		55	727	13
実施例10		272	2510	9.2
実施例11		88	479	6.5
実施例12		791	5160	6.5
実施例13		817	10600	13
実施例14		291	4050	14
実施例15		320	6210	19
実施例16		32.4	198	6.1

【0098】

【表1-3】

化合物の構造	A 血小板 凝集阻害 $IC_{50}$ (nM)	R フィブリノゲン 粘着抑制 $IC_{50}$ (nM)	R/A比
実施例17		29.9	486
実施例18		6.1	48
実施例19		9.1	151
実施例20		30	239
参考例1		0.36 $\mu g/ml$	0.14 $\mu g/ml$
参考例2		46	36
参考例3		45	80
参考例4		103	1320

## 【0099】

表1-1～表1-3から明らかなように、本発明の血栓造影剤におけるGPIIb/IIa結合性化合物は、R/A値が高く、活性型GPIIb/IIaへの選択的結合性が高いことが示された。

本発明の血栓造影剤に用いるGPIIb/IIa結合性化合物は、従来技術に示されたADP誘導血小板凝集阻害試験における $IC_{50}$ 値より低い $IC_{50}$ 値を示しており、ADPで活性化された血小板の表面のGPIIb/IIaに結合することが明らかである。

## 【0100】

製造例21 標識化2,2'-[[4-([メチル[(2E)-3-(4-ピペリジニル)-2-プロペノイル]アミノ]アセチル)-1,2-フェニレン]ビス(オキシ)]ジ酢酸トリフルオロ酢酸塩の製造

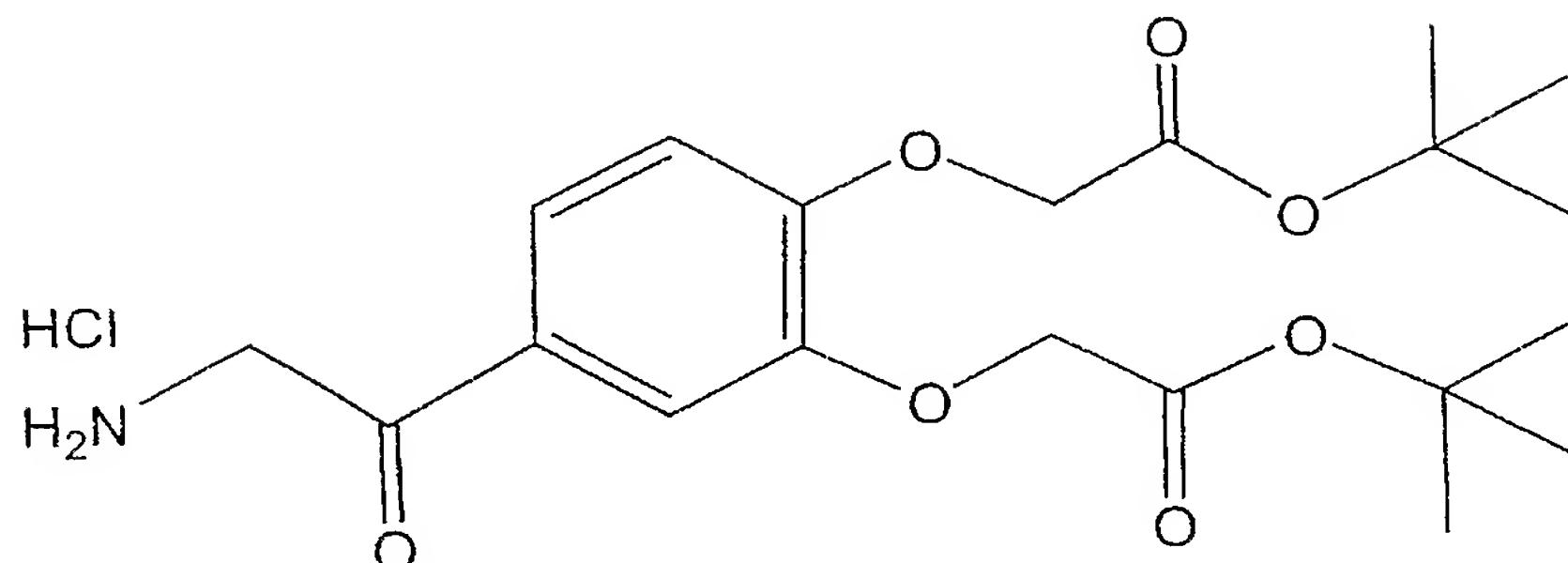
DMF (10ml) 中の(2E)-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピ

出証特2005-3014327

ペリジニル]アクリル酸(1.6 g、6.27 mmol)、式：

【0101】

【化33】

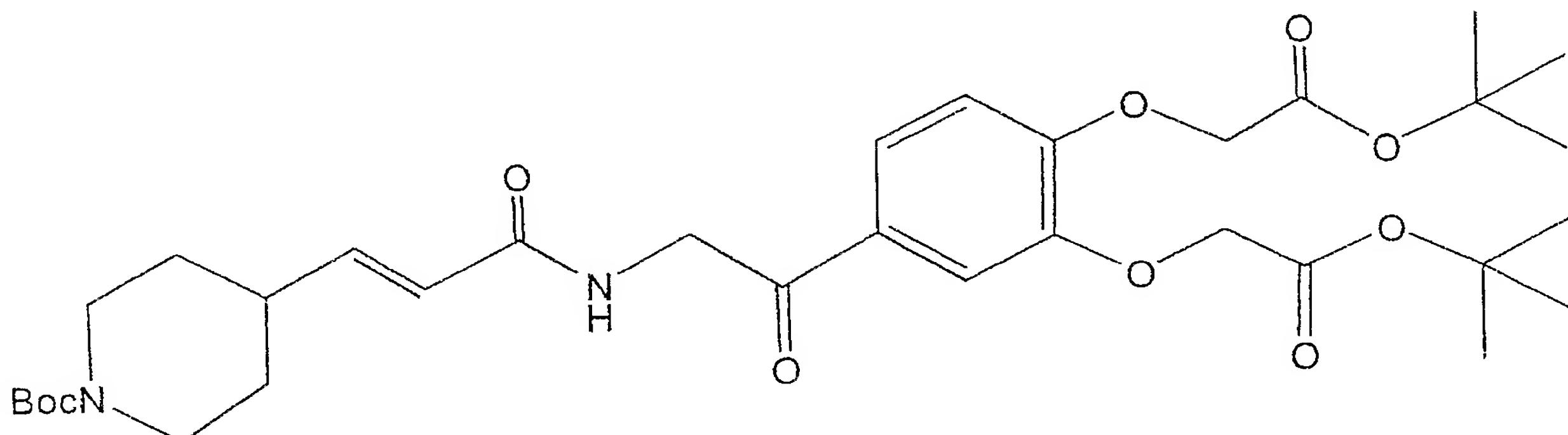


【0102】

で表されるジ-tert-ブチル 2,2'-[[4-(アミノアセチル)-1,2-フェニレン]ビス(オキシ)]ジ酢酸塩酸塩(2.71 g、6.27 mmol)、およびプロモトリピロリジオノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(3.42 g、6.58 mmol)に、氷浴で冷却しながら N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.51 g、19.1 mmol)を滴下する。反応混合物を 0 °C で 20 分間攪拌した後、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とに分配する。反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を 0.5 N 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をクロロホルム-酢酸エチル(9:1)混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、式：

【0103】

【化34】



【0104】

で表される tert-ブチル 4-[(1E)-3-[[2-[3,4-ビス(2-tert-ブキシ-2-オキソエトキシ)フェニル]-2-オキソエチル]アミノ]-3-オキソ-1-プロパン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシレートを非晶質で得る。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18-1.36(2H, m), 1.49(9H, s), 1.53(18H, s), 1.71-1.84(2H, m), 2.32-2.47(1H, m), 2.74-2.99(2H, m), 3.94-4.11(2H, m), 4.71(2H, d, J=5.5Hz), 4.85(2H, s), 4.91(2H, s), 6.14(1H, d, J=15.4Hz), 6.70(1H, dd, J=15.4, 6.2Hz), 7.09(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.2Hz), 7.76(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 8.36(1H, br t, J=5.5Hz); MS(ES+)m/zは検出されず

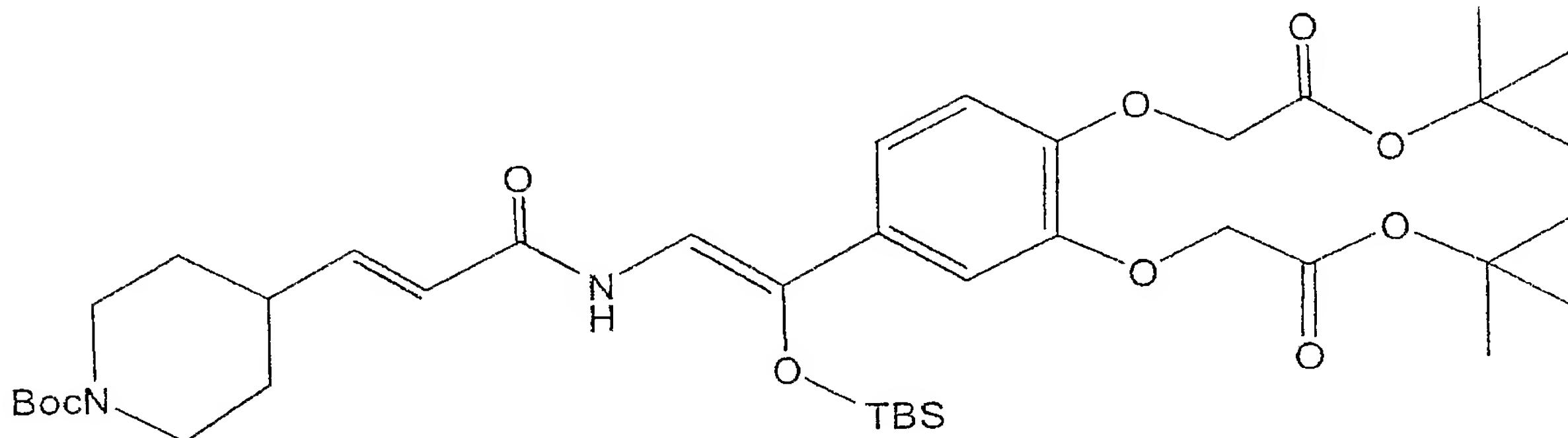
【0105】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)中のtert-ブチル 4-[(1E)-3-[[2-[3,4-ビス(

2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)フェニル]-2-オキソエチル]アミノ]-3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシレート(3.6 g、5.69 mmol)および塩化tert-ブチルジメチルシリル(1.29 g、8.53 mmol)の溶液に、氷浴で冷却しながら1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(1.47 g、9.67 mmol)を滴下する。反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とで分配する。反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を1N HCl水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をヘキサン-酢酸エチル(4:1)混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、式：

【0106】

【化35】



【0107】

で表される4-[(1E)-3-[((Z)-2-[3,4-ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)フェニル]-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]ビニル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシレートを非晶質で得る。

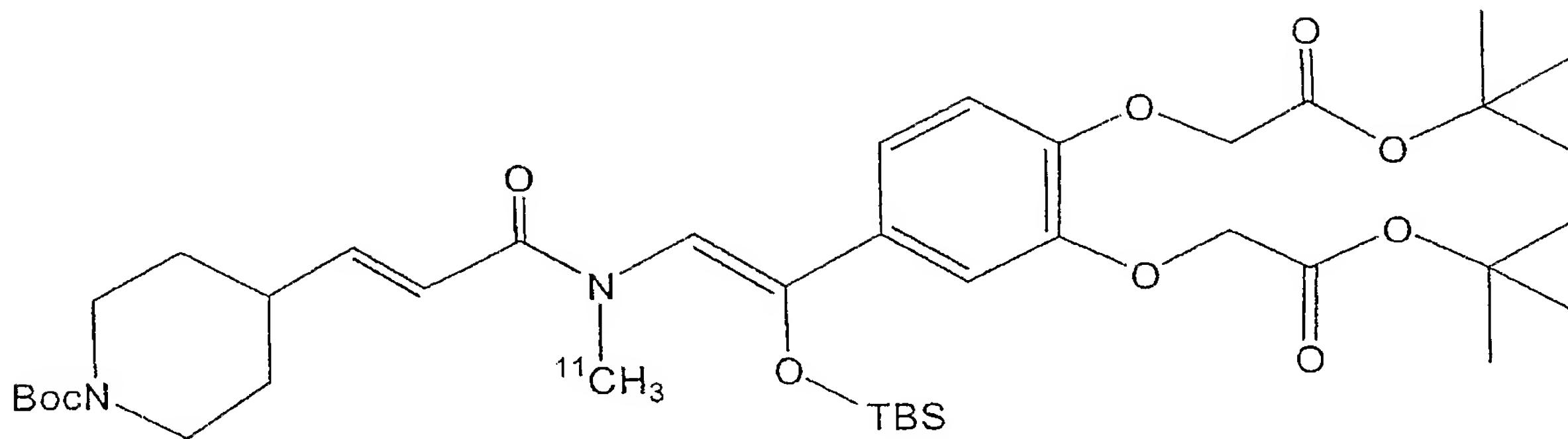
<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ 0.02-0.08(6H,m), 0.98(9H,s), 1.15-1.30(2H,m), 1.43(9H,s), 1.44(9H,s), 1.46(9H,s), 1.61-1.78(2H,m), 2.27-2.48(1H,m), 2.68-2.91(2H,m), 3.88-4.04(2H,m), 4.70(2H,s), 4.72(2H,s), 6.23(1H,d,J=15.8Hz), 6.71(1H,d,J=6.2Hz), 6.76(1H,d,J=6.2Hz), 6.85-6.94(2H,m), 7.01(1H,dd,J=8.1,1.8Hz); MS(ES+)m/zは検出されず

【0108】

DMF(2ml)中の4-[(1E)-3-[((Z)-2-[3,4-ビス(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)フェニル]-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]ビニル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキシレートの溶液に、氷浴で冷却しながら水素化ナトリウム(17.7mg、736mmol)を逐次添加し、0℃で5分間攪拌する。次いで反応混合物に、[<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>I(105mg、736mmol)を同温度で添加して5分間攪拌し、室温で5分間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルとリン酸緩衝液標準溶液(pH 6.86)とで分配する。反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、式：

【0109】

【化36】



【0110】

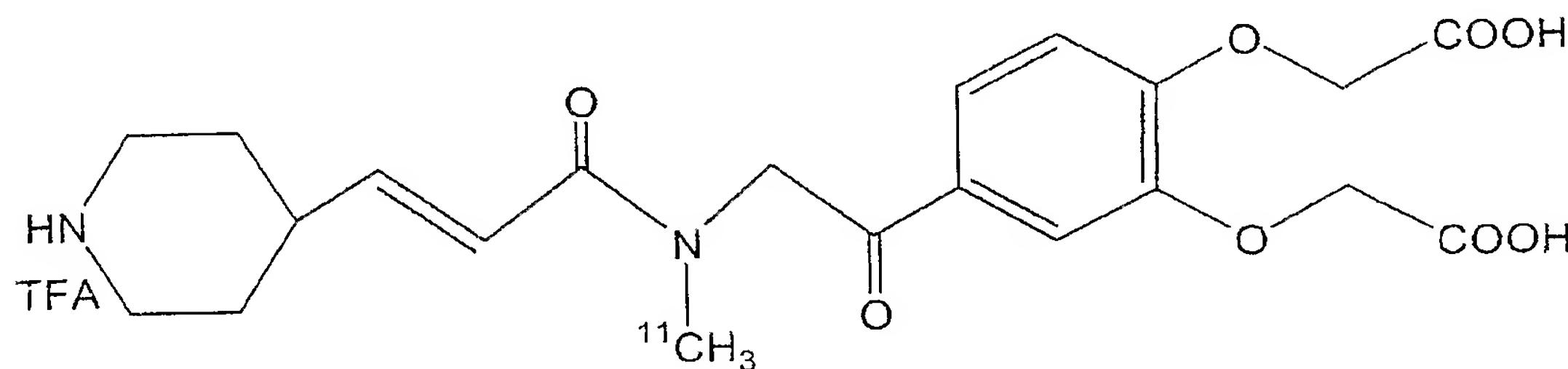
で表される  $4 - [(1\text{E}) - 3 - [((Z) - 2 - [3,4\text{-ビス}(2\text{-}tert\text{-ブトキシ}-2\text{-オキソエトキシ)フェニル}] - 2 - [[tert\text{-ブチル(ジメチルシリル)オキシ]ビニル})(^{11}\text{C}]メチル)アミノ] - 3\text{-オキソ-1-プロパン-1-イル}] - 1\text{-ピペリジンカルボキシレート}$  を非晶質で得る。

【0111】

トリフルオロ酢酸(TFA; 1m1)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1m1)の混合物に、氷浴で冷却しながらCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5m1)中の  $4 - [(1\text{E}) - 3 - [((Z) - 2 - [3,4\text{-ビス}(2\text{-}tert\text{-ブトキシ}-2\text{-オキソエトキシ)フェニル}] - 2 - [[tert\text{-ブチル(ジメチルシリル)オキシ]ビニル})(^{11}\text{C}]メチル)アミノ] - 3\text{-オキソ-1-プロパン-1-イル}] - 1\text{-ピペリジンカルボキシレート}$  を滴下する。反応混合物を室温で30分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、アセトニトリル-水(10:1)混液で溶出するODSクロマトグラフィーで精製し、式：

【0112】

【化37】



【0113】

で表される  $2,2' - [[4 - ([^{11}\text{C}]メチル[(2\text{E}) - 3 - (4\text{-ピペリジニル}) - 2\text{-プロペノイル]アミノ]アセチル) - 1,2\text{-フェニレン}]ビス(オキシ)]ジ酢酸トリフルオロ酢酸塩$  を非晶質で得る。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】血栓に特異的に結合することができ、バックグラウンドノイズを低下させ、血栓造影の解像度を向上させることができる血栓造影剤、およびそれを用いた血栓の検出方法を提供する。

【解決手段】一般式(I)～(IV)で表される化合物および生理的に許容されるそれらの塩から選択される、GPIIb/IIIa結合性化合物を標識化してなる物質を作用物質として含む血栓造影剤、およびこれを用いた血栓の検出方法。

【選択図】なし

特願 2004-049996

出願人履歴情報

識別番号

[000005245]

1. 変更年月日

1990年 8月17日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

氏 名

藤沢薬品工業株式会社